

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMCIVREE 10 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 10 mg setmelanotide in 1 ml oplossing voor injectie.

Hulpstof met bekend effect

1 ml oplossing bevat 10 mg benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere tot enigszins opalescente, kleurloze tot enigszins gekleurde oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

IMCIVREE is geïndiceerd voor de behandeling van obesitas en voor de beheersing van honger bij volwassenen en kinderen van 4 jaar en ouder met verworven hypothalamie obesitas (aHO) als gevolg van beschadiging of stoornis van de hypothalamus.

IMCIVREE is geïndiceerd voor de behandeling van obesitas en voor de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigd Bardet-Biedl-syndroom (BBS) bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder.

IMCIVREE is geïndiceerd voor de behandeling van obesitas en voor de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigde ‘loss of function’ biallelische pro-opiomelanocortinedeficiëntie (POMC-deficiëntie), waaronder PCSK1-deficiëntie, of biallelische leptinereceptordeficiëntie (LEPR-deficiëntie) bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

IMCIVREE dient te worden voorgeschreven en onder toezicht te staan van artsen die ervaring hebben met de diagnostisering en behandeling van zeldzame vormen van obesitas die hun oorsprong vinden in genetische of hypothalamie factoren.

Dosering

Verworven hypothalamie obesitas

Volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder

De dosistitratie in tabel 1 dient te worden gevolgd. De dosis kan zowel naar boven als naar beneden worden getitreerd op basis van individuele verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4) en klinische respons. De dosis kan indien nodig verlaagd worden naar 0,25 mg.

Tabel 1 Dosistitratie bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder

Week	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 2 (als de dosis van 0,5 mg goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 3 (als de dosis van 1 mg goed wordt verdragen)	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Week 4 en verder (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2 mg goed wordt verdragen)	3 mg eenmaal daags	0,3 ml eenmaal daags

Kinderen van 4 tot 6 jaar oud

De dosistitratie in tabel 2 dient te worden gevolgd afhankelijk van het gewicht van de patiënt. De dosis kan zowel naar boven als naar beneden worden getitreerd op basis van individuele verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4) en klinische respons. De dosis kan indien nodig verlaagd worden naar 0,25 mg.

Tabel 2 Dosistitratie bij kinderen van 4 en 5 jaar oud

Gewicht van de patiënt/behandelweek	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
< 20 kg		
Week 1	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 2 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 0,5 mg goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 3 en verder (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1 mg goed wordt verdragen)	1,5 mg eenmaal daags	0,15 ml eenmaal daags
20 - < 25 kg		
Week 1	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 2 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 0,5 mg goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 3 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1 mg goed wordt verdragen)	1,5 mg eenmaal daags	0,15 ml eenmaal daags
Week 4 en verder (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1,5 mg goed wordt verdragen)	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
25 - < 30 kg		
Week 1	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 2 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 0,5 mg goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 3 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1 mg goed wordt verdragen)	1,5 mg eenmaal daags	0,15 ml eenmaal daags
Week 4 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1,5 mg goed wordt verdragen)	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Week 5 en verder (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2 mg goed wordt verdragen)	2,5 mg eenmaal daags	0,25 ml eenmaal daags
≥ 30 kg		
Week 1	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 2 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 0,5 mg goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 3 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1 mg goed wordt verdragen)	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Week 4 en verder (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2 mg goed wordt verdragen)	3 mg eenmaal daags	0,3 ml eenmaal daags

Gewicht van de patiënt/behandelweek verdragen)	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume

POMC-deficiëntie, waaronder PCSK1- en LEPR-deficiëntie

Volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder

Voor volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder is de aanvangsdosis 1 mg eenmaal daags gedurende 2 weken. Als setmelanotide goed wordt verdragen (zie rubriek 4.4) kan de dosis na 2 weken worden verhoogd tot eenmaal daags 2 mg (tabel 3). Als dosisescalatie niet wordt verdragen, kan bij deze patiënten de dosis van 1 mg eenmaal daags worden gehandhaafd.

Als bij volwassen patiënten aanvullend gewichtsverlies gewenst is, kan de dosis worden verhoogd tot 2,5 mg eenmaal daags. Als de dosis van 2,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen, mag de dosis worden verhoogd tot 3 mg eenmaal daags (tabel 3).

Bij patiënten van 12 tot en met 17 jaar oud mag de dosis worden verhoogd tot 2,5 mg eenmaal daags met een maximale dosis van 3 mg eenmaal daags als het gewicht met de dosis van 2 mg eenmaal daags boven het 90^e percentiel blijft en extra gewichtsverlies gewenst is (tabel 3).

Tabel 3 Dosistitratie bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder

Week	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1-2	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 3 en verder	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	2,5 mg eenmaal daags	0,25 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	3 mg eenmaal daags	0,3 ml eenmaal daags

Kinderen van 6 tot en met 11 jaar

Voor pediatrische patiënten van 6 tot en met 11 jaar is de aanvangsdosis 0,5 mg eenmaal daags gedurende 2 weken. Als deze dosis na 2 weken wordt verdragen, kan de dosis worden verhoogd tot 1 mg eenmaal daags. Als dosisescalatie niet wordt verdragen, kan bij pediatrische patiënten de dosis van 0,5 mg eenmaal daags worden gehandhaafd. Als de dosis van 1 mg na 2 weken wordt verdragen, mag de dosis worden verhoogd tot 2 mg eenmaal daags. Als het gewicht met de dosis van 2 mg eenmaal daags boven het 90^{ste} percentiel blijft en extra gewichtsverlies gewenst is, mag de dosis worden verhoogd tot 2,5 mg eenmaal daags (tabel 4).

Tabel 4 Dosistitratie bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar

Week	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1-2	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 3-4	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 5 en verder	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	2,5 mg eenmaal daags	0,25 ml eenmaal daags

Kinderen van 2 tot en met 5 jaar

Voor pediatrische patiënten van 2 tot en met 5 jaar dient de dosistitratie in tabel 5 te worden gevolgd.

Voor pediatrische patiënten van 2 tot en met 5 jaar is de aanvangsdosis 0,5 mg eenmaal daags gedurende 2 weken. Als de aanvangsdosis van 0,5 mg niet wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd naar

0,25 mg (0,025 ml) eenmaal daags. Als de dosis van 0,25 mg eenmaal daags wordt verdragen, moet de dosistitratie worden voortgezet.

Tabel 5 Dosistitratie voor kinderen van 2 tot en met 5 jaar

Patiëntgewicht/behandelweek	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
< 20 kg		
Week 1 en verder	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
20-< 30 kg		
Week 1-2	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 3 en verder (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 0,5 mg goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
30-< 40 kg		
Week 1-2	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 3-4 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 0,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 5 en verder (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	1,5 mg eenmaal daags	0,15 ml eenmaal daags
≥ 40 kg		
Week 1-2	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 3-4 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 0,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 5-6 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	1,5 mg eenmaal daags	0,15 ml eenmaal daags
Week 7-8 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Week 9 en verder (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	2,5 mg eenmaal daags	0,25 ml eenmaal daags

Gewichtsverlies en hongerbeheersing in samenhang met het gebruik van setmelanotide kunnen worden gehandhaafd zolang de behandeling ononderbroken wordt voortgezet. Als de behandeling wordt stopgezet of als het doseringsschema niet wordt aangehouden, zullen de symptomen van obesitas en/of honger bij POMC- en LEPR-deficiëntie terugkeren.

Bardet-Biedl-syndroom

Volwassenen en kinderen van 16 jaar en ouder

Voor volwassenen en kinderen van 16 jaar en ouder moet de dosistitratie in tabel 6 worden gevolgd.

Tabel 6 Dosistitratie bij volwassenen en kinderen van 16 jaar en ouder

Week	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1-2	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Week 3 en verder (als de dosis van 2 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	3 mg eenmaal daags	0,3 ml eenmaal daags

Als de aanvangsdosis van 2 mg niet wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd naar 1 mg (0,1 ml) eenmaal daags. Als de dosis van 1 mg eenmaal daags wordt verdragen, moet de dosistitratie worden voortgezet.

Als na de aanvangsdosis een volgende dosis niet wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd naar het vorige dosisiniveau. Als de verlaagde dosis wordt verdragen, moet de dosistitratie worden voortgezet.

Kinderen van 6 tot en met 15 jaar

Voor pediatrische patiënten van 6 tot en met 15 jaar moet de dosistitratie in tabel 7 worden gevolgd.

Tabel 7 Dosistitratie voor kinderen van 6 tot en met 15 jaar

Week	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 2 (als de dosis van 1 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Week 3 en verder (als de dosis van 2 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	3 mg eenmaal daags	0,3 ml eenmaal daags

Als de aanvangsdosis van 1 mg niet wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd naar 0,5 mg (0,05 ml) eenmaal daags. Als de dosis van 0,5 mg eenmaal daags wordt verdragen, moet de dosis worden verhoogd naar 1 mg eenmaal daags en moet de dosistitratie worden voortgezet.

Als na de aanvangsdosis een volgende dosis niet wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd naar het vorige dosisiniveau. Als de verlaagde dosis wordt verdragen, moet de dosistitratie worden voortgezet.

Kinderen van 2 tot en met 5 jaar

Voor pediatrische patiënten van 2 tot en met 5 jaar dient de dosistitratie in tabel 8 te worden gevolgd.

Voor pediatrische patiënten van 2 tot en met 5 jaar is de aanvangsdosis 0,5 mg eenmaal daags gedurende 2 weken. Als de aanvangsdosis van 0,5 mg niet wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd naar 0,25 mg (0,025 ml) eenmaal daags. Als de dosis van 0,25 mg eenmaal daags wordt verdragen, moet de dosistitratie worden voortgezet.

Tabel 8 Dosistitratie voor kinderen van 2 tot en met 5 jaar

Patiëntgewicht/behandelweek	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
< 20 kg		
Week 1 en verder	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
20-< 30 kg		
Week 1-2	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 3 en verder (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 0,5 mg goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
30-< 40 kg		
Week 1-2	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 3-4 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 0,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 5 en verder (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	1,5 mg eenmaal daags	0,15 ml eenmaal daags
≥ 40 kg		
Week 1-2	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 3-4 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 0,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 5-6 (als de klinische respons ontoereikend is)	1,5 mg eenmaal daags	0,15 ml eenmaal daags

Patiëntgewicht/behandelweek	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
en de dosis van 1 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)		
Week 7-8 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Week 9 en verder (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	2,5 mg eenmaal daags	0,25 ml eenmaal daags

Gewichtsverlies en hongerbeheersing in samenhang met het gebruik van setmelanotide kunnen worden gehandhaafd zolang de behandeling ononderbroken wordt voortgezet. Als de behandeling wordt stopgezet of als het doseringsschema niet wordt aangehouden, zullen de symptomen van obesitas en/of honger bij BBS terugkeren.

Gemiste dosis

Als een dosis wordt overgeslagen, moet het eenmaal daagse schema bij de volgende geplande toediening worden hervat met de voorgeschreven dosis.

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met POMC-, PCSK1- of LEPR-deficiëntie of BBS en een lichte of matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2) zijn geen dosisaanpassingen nodig.

Voor patiënten met aHO en een lichte nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2) zijn geen dosisaanpassingen nodig. Patiënten met aHO en een matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2) dienen de dosistitratie voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis te volgen.

Volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder (POMC-deficiëntie, waaronder PCSK1-deficiëntie, LEPR-deficiëntie of aHO) of 16 jaar en ouder (BBS) met een ernstige nierfunctiestoornis

De dosistitratie in tabel 9 dient te worden gevolgd. De dosis kan zowel naar boven als naar beneden worden getitreerd op basis van individuele verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4) en klinische respons. De dosis kan indien nodig verlaagd worden naar 0,25 mg.

Tabel 9 Dosistitratie bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder (POMC-deficiëntie, waaronder PCSK1-deficiëntie, LEPR-deficiëntie of aHO) of 16 jaar en ouder (BBS) met een ernstige nierfunctiestoornis

Week	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1-2	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 3 en verder (als de dosis van 0,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	2,5 mg eenmaal daags	0,25 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	3 mg eenmaal daags	0,3 ml eenmaal daags

Kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud (POMC-deficiëntie, waaronder PCSK1-deficiëntie, LEPR-deficiëntie of aHO) of van 6 tot en met 15 jaar oud (BBS) met een ernstige nierfunctiestoornis

De dosistitratie in tabel 10 dient te worden gevolgd. De dosis kan zowel naar boven als naar beneden worden getitreerd op basis van individuele verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4) en klinische respons. Als de aanvangsdosis van 0,25 mg niet wordt verdragen, moet de behandeling worden stopgezet.

Tabel 10 Dosistitratie voor kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud (POMC-deficiëntie, waaronder PCSK1-deficiëntie, LEPR-deficiëntie of aHO) of van 6 tot en met 15 jaar oud (BBS) met een ernstige nierfunctiestoornis

Week	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1-2	0,25 mg eenmaal daags	0,025 ml eenmaal daags
Week 3-4 (als de dosis van 0,25 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 5 en verder (als de dosis van 0,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags

Kinderen jonger dan 6 jaar met een ernstige nierfunctiestoornis

Setmelanotide is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 6 jaar met een ernstige nierfunctiestoornis. De dosis kan zowel naar boven als naar beneden worden getitreerd op basis van individuele verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4) en klinische respons (tabel 11), en patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Als de aanvangsdosis van 0,25 mg niet wordt verdragen, moet de behandeling worden stopgezet.

Tabel 11 Dosistitratie voor kinderen jonger dan 6 jaar met een ernstige nierfunctiestoornis

Patiëntgewicht/behandelweek	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
< 20 kg		
Week 1 en verder	0,25 mg eenmaal daags	0,025 ml eenmaal daags
20-< 30 kg		
Week 1-2	0,25 mg eenmaal daags	0,025 ml eenmaal daags
Week 3 en verder (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 0,25 mg goed wordt verdragen)	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
30-< 40 kg		
Week 1-2	0,25 mg eenmaal daags	0,025 ml eenmaal daags
Week 3-4 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 0,25 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 5 en verder (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 0,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
≥ 40 kg		
Week 1-2	0,25 mg eenmaal daags	0,025 ml eenmaal daags
Week 3-4 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 0,25 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 5-6 (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 0,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 7 en verder (als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 1 mg eenmaal daags goed wordt verdragen)	1,5 mg eenmaal daags	0,15 ml eenmaal daags

Setmelanotide is niet onderzocht bij patiënten met terminale nierziekte. Setmelanotide mag niet worden toegediend aan patiënten met terminale nierziekte (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Setmelanotide is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Setmelanotide mag niet worden toegediend aan patiënten met een leverfunctiestoornis.

Pediatrisch patiënten (jonger dan 2 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van setmelanotide bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Hoewel er geen duidelijke leeftijdsgebonden verschillen zijn waargenomen, zijn er onvoldoende gegevens van oudere patiënten van 65 jaar en ouder verkregen om te bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten. Er zijn geen aanwijzingen dat er speciale voorzorgsmaatregelen nodig zijn voor de behandeling van een oudere populatie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Voor subcutaan gebruik.

Setmelanotide dient eenmaal per dag te worden geïnjecteerd, aan het begin van de dag (om de hongervermindering tijdens de wakkere periode te maximaliseren), zonder rekening te houden met het tijdstip van maaltijden.

Setmelanotide moet subcutaan in de buik worden geïnjecteerd, waarbij de injectieplaats dagelijks moet worden afgewisseld.

Voordat de behandeling wordt gestart, moeten patiënten door hun professionele zorgverlener worden getraind in de juiste injectietechniek, om het risico op toedieningsfouten zoals onbedoeld naaldprikken en onvolledige doses te verkleinen. Raadpleeg de bijsluiter voor de volledige instructies voor toediening met illustraties.

Setmelanotide moet worden toegediend met de spuitvolumes en naaldmaten (in gauge) in tabel 12.

Tabel 12 Toedieningsspuut en naaldmaat (in gauge) per dosis setmelanotide

Dosis setmelanotide	Spuut	Diameter en lengte naald
Voor doses van: 0,25 mg (0,025 ml of 2,5 eenheden) eenmaal daags	Spuut van 0,3 ml met schaalverdeling per 0,5 (halve) eenheid	29-31 gauge Naaldlengte 6-13 mm
Voor doses van: 0,5 mg tot 3 mg (0,05 ml tot 0,3 ml) eenmaal daags	Spuut van 1 ml met schaalverdeling per 0,01 ml	28-29 gauge Naaldlengte 6-13 mm

Voor instructies over het hanteren van IMCIVREE, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Controle van de huid

Het farmacologische effect van setmelanotide kan leiden tot gegeneraliseerde toegenomen huidpigmentatie en donkere verkleuring van reeds bestaande naevi (zie rubriek 4.8 en 5.1). Vóór en tijdens de behandeling met setmelanotide moet jaarlijks een huidonderzoek van het hele lichaam worden uitgevoerd om reeds bestaande en nieuwe huidpigmentlaesies te controleren.

Hartslag- en bloeddrukcontrole

Bij patiënten die met setmelanotide worden behandeld, moeten de hartslag en bloeddruk bij ieder medisch bezoek (ten minste elke 6 maanden) worden gecontroleerd als onderdeel van de standaard klinische praktijk.

Langdurige peniserectie

Spontane peniserecties zijn gemeld in klinische onderzoeken met setmelanotide (zie rubriek 4.8). Patiënten met een peniserectie die langer dan 4 uur aanhoudt, moeten geïnstrueerd worden om met spoed een arts te raadplegen voor een mogelijke behandeling van priapisme.

Depressie

In klinische onderzoeken is melding gemaakt van depressie bij patiënten die met setmelanotide werden behandeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten met depressie moeten tijdens ieder medisch bezoek gedurende de behandeling worden gecontroleerd. Als patiënten zelfmoordgedachten of suïcidaal gedrag ervaren, moet worden overwogen de behandeling te staken.

Patiënten met aHO en centrale diabetes insipidus

Patiënten met aHO kunnen verwante aandoeningen hebben zoals centrale diabetes insipidus (DI)/argininevasopressine (AVP)-deficiëntie, waardoor de vochtregulatie wordt verstoord en het risico op hypernatriëmie en volumedepletie toeneemt. Bij patiënten met aHO en gelijktijdige DI/AVP moeten de serumnatriumspiegel, vochtbalans en hydratatiestatus nauwlettend gecontroleerd worden, met name bij de veranderingen in het lichaamsgewicht of de voedsel- en vochtinname die kunnen optreden als reactie op de behandeling met setmelanotide. Patiënten moeten vaker gecontroleerd worden tijdens perioden van verminderde orale inname, intercurrente ziekte of geïntensiveerde calorierestrictie. Doses van gelijktijdig toegediende therapieën moeten indien nodig worden aangepast.

Patiënten met aHO en bijnierinsufficiëntie

Patiënten met aHO kunnen onderliggende hypothalamus-hypofysedisfunctie hebben, waaronder secundaire bijnierinsufficiëntie als gevolg van verminderde secretie van adrenocorticotroop hormoon.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van ziekten van de hypothalamus of hypofyse moet de bijnierfunctie worden geëvalueerd voordat met setmelanotide wordt gestart. Patiënten met bekende bijnierinsufficiëntie moeten adequaat behandeld worden met substitutietherapie met glucocorticoïden voordat gestart wordt met setmelanotide. Patiënten moeten worden gecontroleerd op klinische tekenen van ontoereikende bijnierfunctie, waaronder vermoeidheid, hypotensie, hypoglykemie, misselijkheid en elektrolytstoornissen.

Bij patiënten die setmelanotide krijgen, moeten gelijktijdig gebruikte medicijnen die beïnvloed kunnen worden door veranderingen in lichaamsgewicht, metabolisme, cortisolspiegels of voedingsstatus gecontroleerd worden. De doses van dergelijke medicijnen dienen te worden aangepast indien klinisch geïndiceerd.

Pediatrische patiënten

De voorschrijvende arts moet de respons op de behandeling met setmelanotide periodiek beoordelen. Bij kinderen in de groei moet de invloed van gewichtsverlies op de groei en rijping worden beoordeeld. De voorschrijvende arts moet de groei (lengte en gewicht) controleren met behulp van passende groeicurves op basis van leeftijd en geslacht.

Hulpstoffen met bekend effect

Benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat 10 mg benzylalcohol per ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Er is een verhoogd risico door ophoping van benzylalcohol bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar). Patiënten van 2 jaar dienen tijdens de behandeling te worden gecontroleerd op verschijnselen van metabole acidose (tachycardie, snelle ademhaling, verwardheid).

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol, die zich na verloop van tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis, vanwege het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol, die zich na verloop van tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken (zie ook rubriek 4.2).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Uit *in-vitro*-onderzoeken bleek dat setmelanotide een laag potentieel heeft voor farmacokinetische interacties die verband houden met cytochroom P450-transporters (CYP-transporters) en plasma-eiwitbinding.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van setmelanotide bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dierproeven duiden niet op directe schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. De toediening van setmelanotide aan drachtige konijnen leidde echter tot een verminderde voedselconsumptie van de moeder, wat leidde tot embryofoetale effecten (zie rubriek 5.3).

IMCIVREE mag uit voorzorg niet worden gestart wanneer de patiënt zwanger is of zwanger wil worden, omdat gewichtsverlies tijdens de zwangerschap tot schade aan de foetus kan leiden.

Als een patiënt die setmelanotide gebruikt, een stabiel gewicht heeft bereikt en zwanger wordt, moet worden overwogen de behandeling met setmelanotide te handhaven, aangezien in de niet-klinische gegevens geen bewijs van teratogeniciteit werd gevonden. Als een patiënt die setmelanotide gebruikt en nog steeds gewicht verliest, zwanger wordt, moet de behandeling met setmelanotide worden gestaakt of de dosis worden verlaagd terwijl de aanbevolen gewichtstoename tijdens de zwangerschap wordt gecontroleerd. De behandelend arts moet bij patiënten die setmelanotide gebruiken het gewicht tijdens de zwangerschap nauwlettend in het oog houden.

Patiënten die zwanger zijn, dienen te worden gewaarschuwd voor het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of setmelanotide bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Uit een niet-klinisch onderzoek bleek dat setmelanotide in de melk van zogende ratten wordt uitgescheiden. Er werden geen kwantificeerbare concentraties setmelanotide in het plasma van zogende jongen aangetroffen (zie rubriek 5.3).

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met IMCIVREE moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de moeder in overweging moeten worden genomen.

Patiënten die borstvoeding geven, dienen te worden gewaarschuwd voor het potentiële risico van de hulpstof benzylalcohol (zie rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van setmelanotide op de vruchtbaarheid. Dierproeven duiden niet op schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

IMCIVREE heeft geen of een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen als gevolg van somnolentie.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn hyperpigmentatiestoornissen (66%), reacties op de injectieplaats (45%), nausea (36%) en hoofdpijn (19%).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die zijn verkregen uit klinische onderzoeken en gegevens uit de fase na het in de handel brengen worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie volgens MedDRA. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Tabel 13 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie		
	Zeer vaak	Vaak	Soms
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Melanocytair naevus	-	Dysplastische naevus
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	-	Eosinofilie	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	-	-	Eetluststoornis, dors
Psychische stoornissen	-	Depressie, slapeloosheid,	Slaapstoornis, nachtmerries,

Systeem/orgaanklasse	Frequentie		
	Zeer vaak	Vaak	Soms
		seksuele opwindingsstoornis, verhoogd libido	verlaagd libido
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Somnolentie, migraine, parosmie, dysgeusie
Oogaandoeningen	-	-	Scleraverkleuring
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	-	-	Vertigo
Bloedvataandoeningen	-	-	Opvlieger
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	-	-	Geeuwen, rinorroe, hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea, braken	Diarree, buikpijn, droge mond, dyspepsie, constipatie, gastro-oesofageale refluxziekte, flatulentie	Abdominale distensie, abdominaal ongemak, speekselhypersecretie
Lever- en galaandoeningen	-	Alanine-aminotransferase verhoogd	Aspartaataminotransferase verhoogd, bloed bilirubine verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd, verhoogd leverenzym, bloed alkalische fosfatase verhoogd
Huid en onderhuidaandoeningen	Hyperpigmentatieaandoeningen ^a	Pruritus, uitslag, droge huid, huidlaesie, alopecia	Erytheem, striae, hyperhidrose, verworven lipodystrofie, urticaria, huidexfoliatie, haarkleurveranderingen, nagelverkleuring, acanthosis nigricans
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	-	Artralgie, rugpijn, myalgie	Skeletspierstelselpijn, spierspasmen, pijn in extremiteit, bloed creatinefosfokinase verhoogd
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Spontane peniserectie ^b , toegenomen erectie ^b	Vulvovaginaal ongemak ^c	Seksuele opwindingsstoornis bij de vrouw ^c , genitale pijn, genitaal ongemak, genitale aandoening bij de vrouw ^c , genitale hyperesthesie,

Systeem/orgaanklasse	Frequentie		
	Zeer vaak	Vaak	Soms
			dysmenorroe ^c
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats ^a , vermoeidheid	Asthenie, pijn	Temperatuurintolerantie, koude rillingen

^a Gegroepeerde term (zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' voor een volledige lijst van opgenomen termen).

^b Noemer: uitsluitend mannen.

^c Noemer: uitsluitend vrouwen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op de injectieplaats

Bij 45% van de patiënten die met setmelanotide werden behandeld, traden reacties op de injectieplaats op. De meest voorkomende reacties op de injectieplaats waren erytheem op de injectieplaats (26%), pruritus op de injectieplaats (20%), induratie op de injectieplaats (15%) en pijn op de injectieplaats (15%). Deze reacties waren doorgaans mild en van korte duur, verergerden niet en leidden niet tot stopzetting van de behandeling. Reacties op de injectieplaats zijn onder meer erytheem, pruritus, oedeem, pijn, induratie, blauwe plekken, zwelling, hemorragie, overgevoeligheid, hematoom, nodule, verkleuring, irritatie, warmte, hypertrofie, massa en urticaria.

Hyperpigmentatieaandoeningen

Donkere verkleuring van de huid werd waargenomen bij 66% van de patiënten die met setmelanotide werden behandeld. Dit effect trad doorgaans binnen 2 tot 3 weken na aanvang van de behandeling op, hield aan gedurende de behandeling en verdween na het stopzetten van de behandeling. Deze donkere verkleuring van de huid is het gevolg van een mechanisme dat berust op stimulatie van de melanocortine-1-receptor (MC1-receptor). Hyperpigmentatieaandoeningen omvatten hyperpigmentatie van de huid, huidverkleuring, efeliden, lentigo, vlek, melanoderma, pigmentatiestoornis, lentigo solaris, 'café au lait'-vlek, nagelpigmentatie, lippigmentatie, tongpigmentatie, hyperpigmentatie van het tandvlees, gingiva-verkleuring en orale pigmentatie.

Maagdarmstoornissen

Nausea en braken werden gemeld bij respectievelijk 36% en 17% van de met setmelanotide behandelde patiënten. Nausea en braken traden doorgaans op bij aanvang van de behandeling (tijdens de eerste maand), waren mild van aard en leidden niet tot stopzetting van de behandeling. Deze effecten waren van voorbijgaande aard en waren niet van invloed op de naleving van de toediening van de aanbevolen dagelijkse injecties.

Peniserecties

Spontane peniserectie en toegenomen erectie werden gemeld bij respectievelijk 14% en 13% van de met setmelanotide behandelde mannelijke patiënten; geen van deze patiënten meldde langdurige erecties (langer dan 4 uur) die met spoed door een arts moesten worden beoordeeld (zie rubriek 4.4). Dit effect kan het gevolg zijn van de neurale stimulatie van de melanocortine-4-receptor (MC4-receptor).

Pediatrische patiënten

In totaal werden 291 pediatrische patiënten (n=15, 2 tot en met 5 jaar; n=98, 6 tot en met 11 jaar, n=178, 12 tot en met 17 jaar) aan setmelanotide blootgesteld. De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen in de volwassen en pediatrische populaties waren vergelijkbaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De symptomen van overdosering met setmelanotide zijn onder andere nausea en peniserectie. In geval van overdosering moet op basis van de klinische status van de patiënt een passende ondersteunende behandeling worden gestart. In gevallen van overdosering moeten de bloeddruk en hartslag gedurende 48 uur of zolang dit klinisch relevant is regelmatig worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-obesitaspreparaten, met uitzondering van dieetproducten, centraal werkende anti-obesitasmiddelen, ATC-code: A08AA12

Werkingsmechanisme

Setmelanotide is een selectieve MC4-receptoragonist. MC4-receptoren in de hersenen zijn betrokken bij de regulering van honger, verzadiging en energieverbruik. Men vermoedt dat setmelanotide bij MC4R-receptor pathway gerelateerde ziekten in samenhang met onvoldoende activatie van de MC4-receptor de activiteit van de MC4R-receptor pathway om honger te verminderen en gewichtsverlies te bevorderen kan herstellen door middel van een verminderde calorische inname en een verhoogd energieverbruik.

Farmacodynamische effecten

Huidpigmentatie

Setmelanotide is een selectieve MC4-receptoragonist met minder activiteit bij de MC1-receptor. De MC1-receptor komt tot expressie op melanocyten en activering van deze receptor leidt onafhankelijk van ultraviolet licht tot ophoping van melanine en verhoogde huidpigmentatie (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Immunogeniciteit

Anti-geneesmiddelantilichamen (ADA, anti-drug antibodies) werden zelden gedetecteerd. Daarnaast werden antilichamen tegen alfa-melanocyt-stimulerend hormoon (alfa-MSH) vaak gedetecteerd. De gegevens bij patiënten met BBS en bij patiënten met POMC-, PCSK1- of LEPR-deficiëntie zijn beperkt. Er zijn geen aanwijzingen dat deze antilichamen invloed hebben op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Verworven hypothalamie obesitas

Onderzoek 1 (RM-493-040)

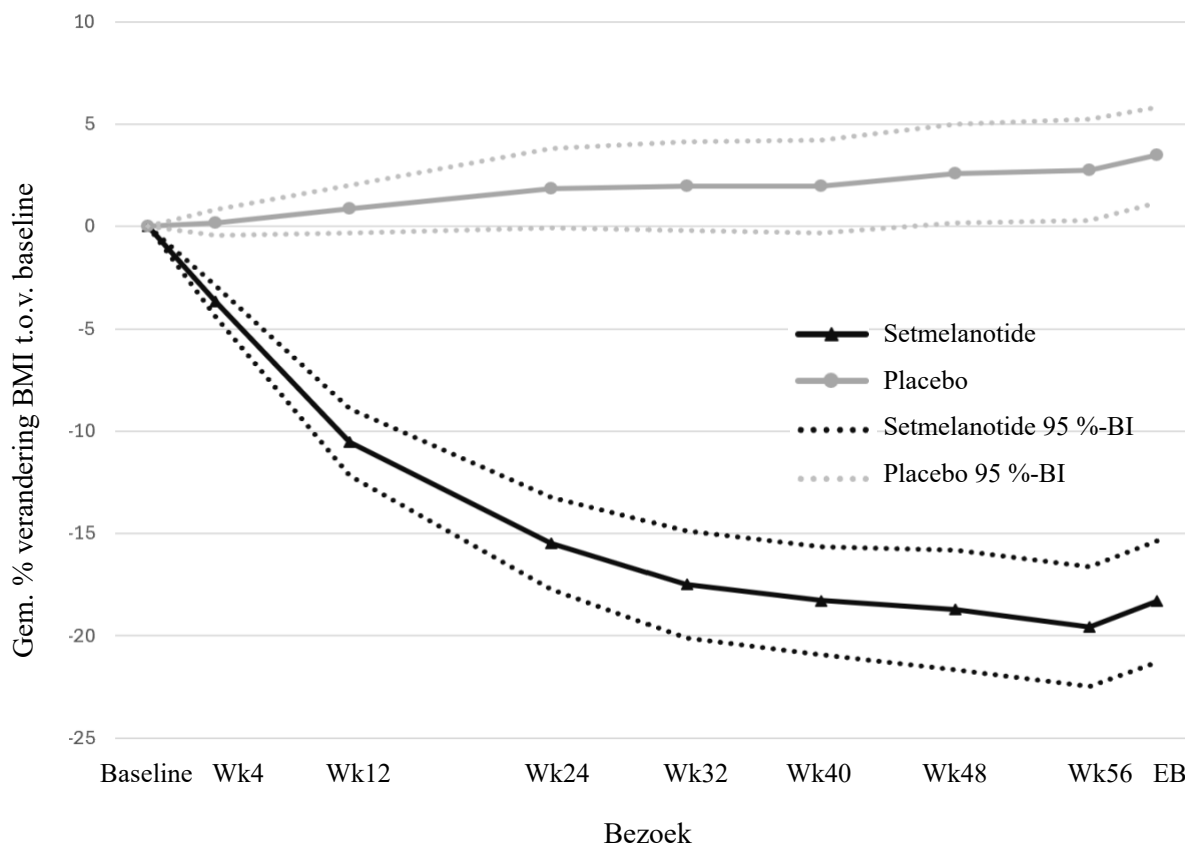
De veiligheid en werkzaamheid van setmelanotide werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (tot 70 weken) bij patiënten van 4 jaar en ouder gediagnosticeerd met aHO door beschadiging of stoornis van de hypothalamus (body mass index [BMI] van ≥ 30 kg/m² bij volwassenen; $\geq 95^{\text{ste}}$ percentiel bij kinderen).

De werkzaamheid werd geanalyseerd bij 120 centrale patiënten met aHO. Na 52 weken werd een statistisch significante en klinisch betekenisvolle daling in BMI en z-score voor BMI ten opzichte van baseline gerapporteerd voor setmelanotide versus placebo (tabel 14 en afbeelding 1).

Tabel 14 Daling in BMI ten opzichte van baseline na 52 weken (centraal cohort, mITT-analyseset)

Parameter	Statistiek	Setmelanotide N=81	Placebo N=39
Gemiddelde procentuele verandering in BMI			
Baseline	Gemiddelde (SD)	35,73 (9,17)	36,78 (9,33)
Procentuele verandering (%)	Gemiddelde (SD)	-16,46 (14,03)	3,29 (6,82)
	95%-BI	(-19,56, -13,37)	(1,11, 5,47)
	ANCOVA LSM (SE)	-16,51 (1,401)	3,32 (1,984)
	95%-BI voor LSM	(-19,26, -13,76)	(-0,57, 7,20)
	Verschil LSM (SE)	-19,83 (2,411)	
	95%-BI verschil LSM	-24,55, -15,10	
	p-waarde	< 0,0001	
Responsanalyse voor daling van BMI			
Volwassen patiënten met ≥ 5 % daling van BMI of pediatrische patiënten met ≥ 0,2 daling van de z-score voor BMI	Geschat %	82,73	20,90
	95%-BI	74,13, 91,33	8,01, 33,78
	Risicoverschil (SE)	62,53 (7,393)	
	Risicoverschil 95%-BI	48,04, 77,02	
	p-waarde	< 0,0001	
Patiënten met ≥ 5% daling van BMI ten opzichte van baseline na 52 weken	Geschat %	79,53	10,41
	95%-BI	70,60, 88,47	0,75, 20,07
	Risicoverschil (SE)	69,07 (6,695)	
	Risicoverschil 95%-BI	55,95, 82,19	
	p-waarde	< 0,0001	
Afkortingen: ANCOVA=analyse van covariantie; BI=betrouwbaarheidsinterval; LSM=least squared mean (kleinste kwadratengemiddelde); SD=standaarddeviatie; mITT = gewijzigde intentie-tot-behandeling; SE=standaardfout.			

Afbeelding 1 Gemiddelde procentuele verandering in BMI ten opzichte van baseline per bezoek (centraal cohort, mITT-analyseset)



De 'Daily Hunger Questionnaire' (dagelijkse hongervragenlijst) (11-puntsschaal: 0 = 'helemaal geen honger', 10 = 'meest mogelijke honger') werd gebruikt om honger te beoordelen bij patiënten van 12 jaar of ouder die zelf konden rapporteren. Na 52 weken zorgde setmelanotide voor een significante vermindering van het wekelijkse gemiddelde van de dagelijkse score voor meeste/ergste honger (LSM - 2,73 versus -1,45; $p = 0,0086$) en de gemiddelde dagelijkse hongerscore (LSM -2,85 versus -1,40; $p = 0,0016$) versus placebo. In kwalitatieve interviews meldden patiënten jonger dan 12 jaar (of hun verzorgers) die behandeld werden met setmelanotide consequent dat ze minder honger hadden.

Het effect van setmelanotide op het gewichtsverlies en de honger werd ondersteund door algemene numerieke verbeteringen in de cardiometabole parameters zoals bloeddruk, lipiden en glykemische parameters en een vermindering van de tailleomtrek ten opzichte van placebo.

POMC-deficiëntie, waaronder PCSK1- en LEPR-deficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van setmelanotide voor de behandeling van POMC- en LEPR-deficiëntie werden vastgesteld in twee identiek opgezette, één jaar durende, open-label hoofdonderzoeken, elk met een dubbelblinde, placebogecontroleerde wachttijd:

- In onderzoek 2 (RM-493-012) werden patiënten opgenomen van 6 jaar en ouder met genetisch bevestigde POMC- (waaronder PCSK1-) deficiëntie.
- In onderzoek 3 (RM-493-015) werden patiënten opgenomen van 6 jaar en ouder met genetisch bevestigde LEPR-deficiëntie.

In beide onderzoeken hadden de volwassen patiënten een BMI van $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Op basis van een beoordeling van de groeicurve was het gewicht bij kinderen $\geq 95^{\text{ste}}$ percentiel.

Dosistitratie vond plaats over een periode van 2 tot 12 weken, gevolgd door een open-label behandelperiode van 10 weken. Patiënten die na afloop van de open-label behandelperiode een gewichtsverlies hadden van ten minste 5 kg (of ten minste 5% gewichtsverlies als lichaamsgewicht bij baseline $< 100 \text{ kg}$ was), namen vervolgens deel aan een dubbelblinde, placebogecontroleerde wachttijd

van 8 weken (4 weken behandeling met placebo en 4 weken behandeling met setmelanotide). Na de wachtsequentie startten de patiënten opnieuw met een actieve behandeling met setmelanotide in de therapeutische dosis gedurende maximaal 32 weken. Eenentwintig patiënten (10 in onderzoek 2 en 11 in onderzoek 3) werden ten minste 1 jaar behandeld en werden opgenomen in de werkzaamheidsanalyses.

In een door een onderzoeker geleid onderzoek en een verlengingsonderzoek werden aanvullende ondersteunende gegevens verzameld.

Onderzoek 2 (RM-493-012)

In onderzoek 2 voldeed 80% van de patiënten met POMC-deficiëntie aan het primaire eindpunt, waarbij na 1 jaar behandeling met setmelanotide een gewichtsverlies van $\geq 10\%$ werd bereikt, en trad bij 50% van de patiënten met POMC-deficiëntie na 1 jaar een vooraf gedefinieerde klinisch betekenisvolle verbetering op van $\geq 25\%$ in de hongerscore ten opzichte van baseline (tabel 15).

Voor onderzoek 2 werden voor lichaamsgewicht statistisch significante en klinisch betekenisvolle gemiddelde procentuele dalingen van 25,6% ten opzichte van baseline gemeld. Veranderingen met betrekking tot honger werden voor patiënten ≥ 12 jaar oud na 1 jaar beoordeeld aan de hand van een vragenlijst voor patiënten en verzorgers waarin dagelijks werd aangegeven wanneer sprake was van 'de meeste honger gedurende de afgelopen 24 uur'. Voor onderzoek 2 werden voor honger statistisch significante en klinisch betekenisvolle gemiddelde procentuele dalingen ten opzichte van baseline gemeld van 27,1% als weekgemiddelde in de afgelopen 24 uur (tabel 16).

Wanneer de behandeling met setmelanotide bij patiënten bij wie het gewicht tijdens de open-labelperiode van 10 weken was afgenomen, werd stopgezet, stegen het gewicht (afbeelding 2) en de gemiddelde hongerscores van deze patiënten gedurende de 4 weken durende behandeling met placebo.

Tabel 15 Percentage patiënten dat ten minste 10% gewichtsverlies had bereikt en het percentage patiënten dat met betrekking tot dagelijkse honger een verbetering van ten minste 25% ten opzichte van baseline had bereikt na 1 jaar in onderzoek 2

Parameter	Statistiek	
Patiënten die na 1 jaar ten minste 10% gewichtsverlies hadden bereikt (N=10)	n (%)	8 (80,0)
	90%-BI ¹	(49,31, 96,32)
	p-waarde ²	<0,0001
Patiënten die na 1 jaar met betrekking tot honger een verbetering van ten minste 25% ten opzichte van baseline hadden bereikt (N=8)	n (%)	4 (50,0)
	90%-BI ¹	(19,29, 80,71)
	p-waarde ¹	0,0004

N.B.: In de analyseset zijn patiënten opgenomen die ten minste één dosis onderzoeksgeneesmiddel toegediend hadden gekregen en ten minste één beoordeling bij baseline hadden ondergaan.

1 Volgens de (exacte) methode van Clopper-Pearson

2 Voor het testen van de nulhypothese: percentage = 5%

Tabel 16 Procentuele verandering ten opzichte van baseline met betrekking tot gewicht en honger na 1 jaar in onderzoek 2

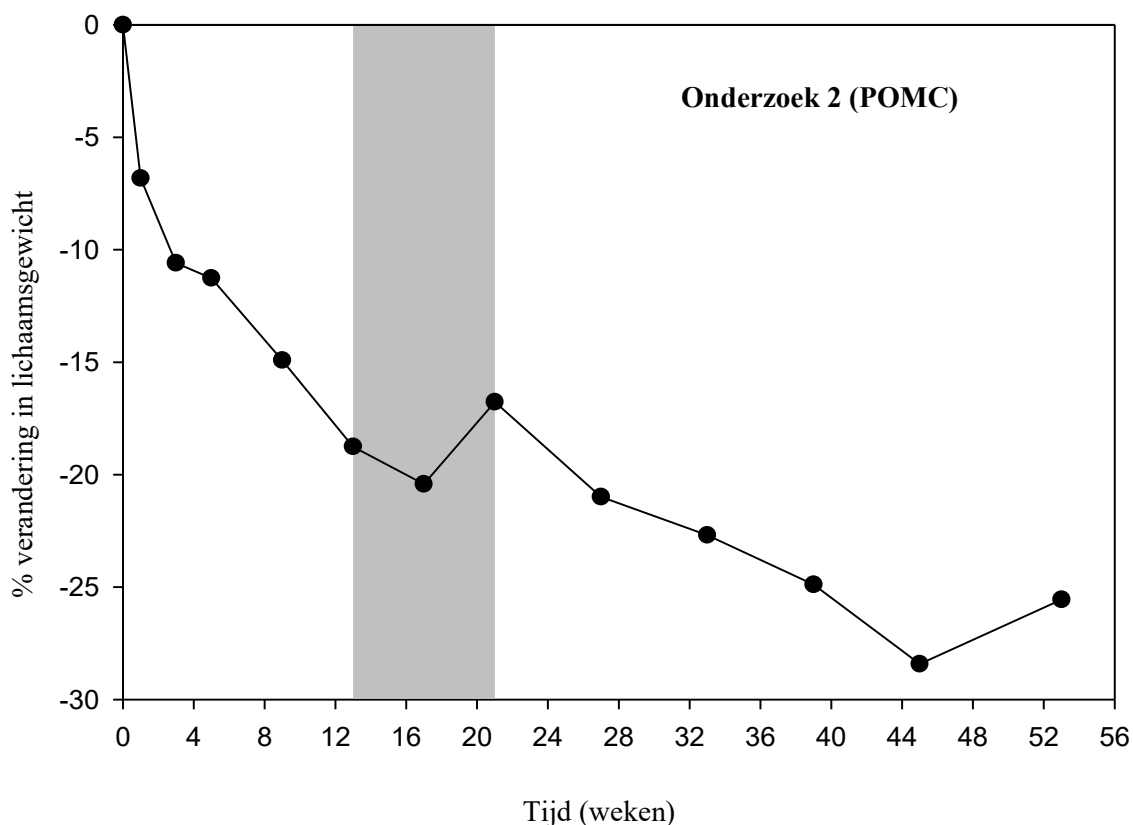
Parameter	Statistiek	Lichaamsgewicht (kg) (N=9)	Hongerscore ¹ (N=7)
Baseline	Gemiddelde (SD)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Mediaan	114,7	8,0
	Min, max	55,9, 186,7	7, 9
1 jaar	Gemiddelde (SD)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Mediaan	82,7	6,0
	Min, max	54,5, 121,8	3, 8

Parameter	Statistiek	Lichaamsgewicht (kg) (N=9)	Hongerscore ¹ (N=7)
Procentuele verandering vanaf baseline tot 1 jaar (%)	Gemiddelde (SD)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Mediaan	-27,3	-14,29
	Min, max	-35,6, -2,4	-72,2, -1,4
	Gemiddelde LS	-25,39	-27,77
	90% BI	(-28,80, -21,98)	(-40,58, -14,96)
	p-waarde	< 0,0001	0,0005

N.B.: Deze analyse omvat patiënten die ten minste één dosis onderzoeksgeneesmiddel toegediend kregen, ten minste één beoordeling bij baseline hadden ondergaan en bij wie ≥ 5 kg gewichtsverlies optrad (of 5% gewichtsverlies als het lichaamsgewicht bij baseline < 100 kg was) gedurende de open-label behandelperiode van 12 weken, en die daarna deelnamen aan de dubbelblinde, placebogecontroleerde wachttijd.

¹ Honger varieert van 0 tot 10 op een Likert-schaal; 0 = helemaal geen honger, 10 = extreem veel honger. De hongerscore werd bijgehouden in een dagboek en werd voor analyse omgezet in een gemiddelde wekscore.

Afbeelding 2 Procentuele verandering in lichaamsgewicht ten opzichte van baseline per bezoek (onderzoek 2 [N=9])



Onderzoek 3 (RM-493-015)

In onderzoek 3 voldeed 46% van de patiënten met LEPR-deficiëntie aan het primaire eindpunt, waarbij na 1 jaar behandeling met setmelanotide een gewichtsverlies van $\geq 10\%$ werd bereikt, en trad bij 73% van de patiënten met LEPR-deficiëntie na 1 jaar een vooraf gedefinieerde klinisch betekenisvolle verbetering op van $\geq 25\%$ in de hongerscore ten opzichte van baseline (tabel 17).

Voor onderzoek 3 werden voor lichaamsgewicht statistisch significante en klinisch betekenisvolle gemiddelde procentuele dalingen van 12,5% ten opzichte van baseline gemeld. Veranderingen met betrekking tot honger werden voor patiënten ≥ 12 jaar oud na 1 jaar beoordeeld aan de hand van een

vragenlijst voor patiënten en verzorgers waarin dagelijks werd aangegeven wanneer sprake was van ‘de meeste honger gedurende de afgelopen 24 uur’. Voor onderzoek 3 werden voor honger statistisch significante en klinisch betekenisvolle gemiddelde procentuele dalingen ten opzichte van baseline gemeld van 43,7% als weekgemiddelde in de afgelopen 24 uur (tabel 18).

Wanneer de behandeling met setmelanotide bij patiënten bij wie het gewicht tijdens de open-labelperiode van 10 weken was afgenomen, werd stopgezet, stegen het gewicht (afbeelding 3) en de gemiddelde hongerscores van deze patiënten gedurende de 4 weken durende behandeling met placebo.

Tabel 17 Percentage patiënten dat ten minste 10% gewichtsverlies had bereikt en het percentage patiënten dat met betrekking tot dagelijkse honger een verbetering van ten minste 25% ten opzichte van baseline had bereikt na 1 jaar in onderzoek 3

Parameter	Statistiek	
Patiënten die na 1 jaar ten minste 10% gewichtsverlies hadden bereikt (N=11)	n (%)	5 (45,5)
	90%-BI ¹	(19,96, 72,88)
	P-waarde ²	0,0002
Patiënten die na 1 jaar met betrekking tot honger een verbetering van ten minste 25% ten opzichte van baseline hadden bereikt (N=11)	n (%)	8 (72,7)
	90%-BI ¹	(43,56, 92,12)
	p-waarde ¹	< 0,0001

N.B.: In de analyseset zijn patiënten opgenomen die ten minste één dosis onderzoeksgeneesmiddel toegediend hadden gekregen en ten minste één beoordeling bij baseline hadden ondergaan.

1 Volgens de (exacte) methode van Clopper-Pearson

2 Voor het testen van de nulhypothese: percentage = 5%

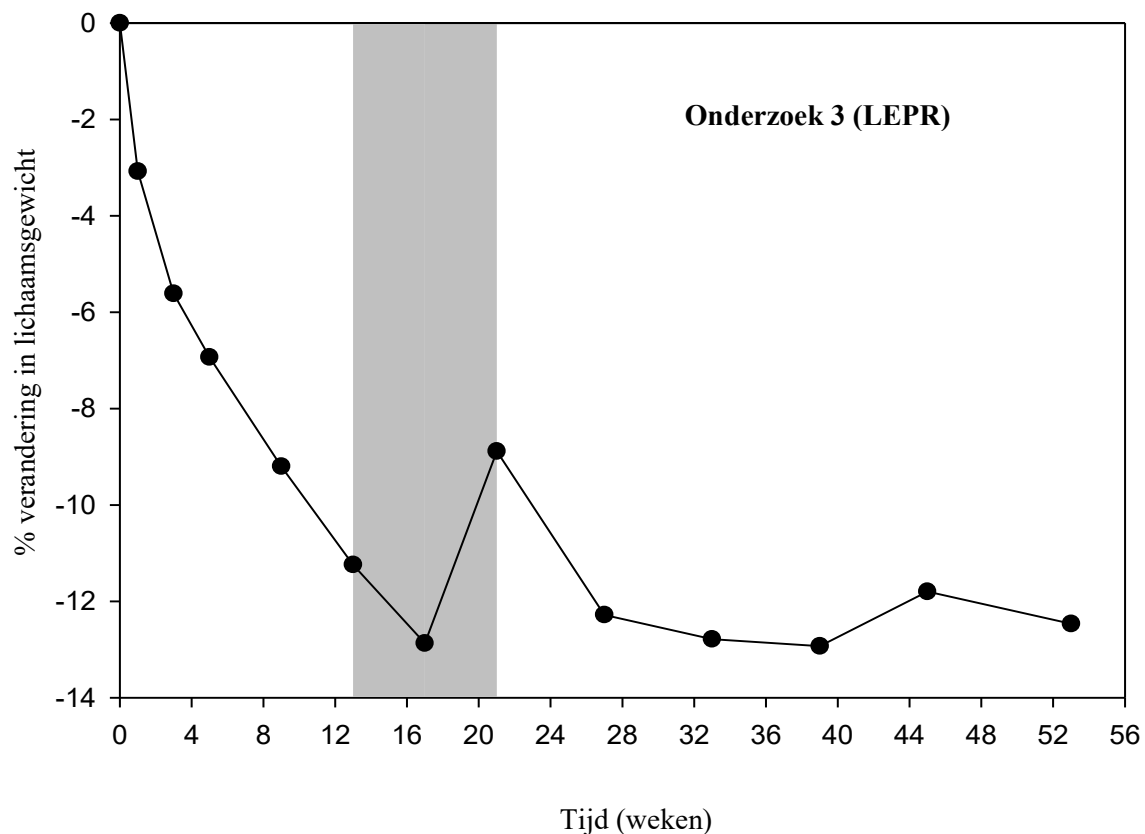
Tabel 18 Procentuele verandering ten opzichte van baseline met betrekking tot gewicht en honger na 1 jaar in onderzoek 3

Parameter	Statistiek	Lichaamsgewicht (kg) (N=7)	Hongerscore ¹ (N=7)
Baseline	Gemiddelde (SD)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Mediaan	120,5	7,0
	Min, max	89,4, 170,4	6, 8
1 jaar	Gemiddelde (SD)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Mediaan	104,1	3,0
	Min, max	81,7, 149,9	2, 8
Procentuele verandering vanaf baseline tot 1 jaar (%)	Gemiddelde (SD)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Mediaan	-15,3	-52,7
	Min, max	-23,3, 0,1	-67, 0
	Gemiddelde LS	-12,47	-41,93
	90% BI	(-16,10, -8,83)	(-54,76, -29,09)
	p-waarde	< 0,0001	< 0,0001

N.B.: Deze analyse omvat patiënten die ten minste één dosis onderzoeksgeneesmiddel toegediend kregen, ten minste één beoordeling bij baseline hadden ondergaan en bij wie ≥ 5 kg gewichtsverlies optrad (of 5% gewichtsverlies als het lichaamsgewicht bij baseline < 100 kg was) gedurende de open-label behandelperiode van 12 weken, en die vervolgens deelnamen aan de dubbelblinde, placebogecontroleerde wachttijd.

¹ Honger varieert van 0 tot 10 op een Likert-schaal; 0 = helemaal geen honger, 10 = extreem veel honger. De hongerscore werd bijgehouden in een dagboek en werd voor analyse omgezet in een gemiddelde weekscore.

Afbeelding 3 Procentuele verandering in lichaamsgewicht ten opzichte van baseline per bezoek (onderzoek 3 [N=7])



Bardet-Biedl-syndroom

Onderzoek 4 (RM-493-023)

De veiligheid en werkzaamheid van setmelanotide voor de behandeling van patiënten van 6 jaar en ouder met obesitas als gevolg van BBS werden beoordeeld in een klinisch onderzoek van 1 jaar met een placebogecontroleerde periode van 14 weken (onderzoek 4 [RM-493-023]). In het onderzoek werden patiënten opgenomen van 6 jaar en ouder met obesitas en BBS. Volwassen patiënten hadden een BMI ≥ 30 kg/m². Pediatrische patiënten hadden een BMI $\geq 97^{\text{ste}}$ percentiel op basis van beoordelingen van de groeicurves voor leeftijd en geslacht.

Patiënten die geschikt werden bevonden, werden opgenomen in een 14 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelperiode (periode 1) gevolgd door een 38 weken durende, open-label behandelperiode (periode 2) waarin alle patiënten setmelanotide kregen. Om de blinding tot en met periode 2 te behouden, vond gedurende de eerste 2 weken van zowel periode 1 als periode 2 een dosistitratie plaats tot een vaste dosis van 3 mg. 32 patiënten werden gedurende ten minste 1 jaar behandeld en zijn opgenomen in de werkzaamheidsanalyses.

In onderzoek 4 bereikte 35,7% van de patiënten met BBS van ≥ 12 jaar en 46,7% van de patiënten met BBS van ≥ 18 jaar het primaire eindpunt, met $\geq 10\%$ gewichtsverlies na 1 jaar behandeling met setmelanotide (tabel 19). Het effect van setmelanotide op het lichaamsgewicht van patiënten die door de onderzoeker beoordeeld werden als cognitief beperkt, was vergelijkbaar met niet-cognitief beperkte patiënten.

In onderzoek 4 resulteerden ~52 weken behandeling met setmelanotide in klinisch betekenisvolle dalingen van de z-scores voor BMI bij 100% van de patiënten met BBS jonger dan 12 jaar, waarbij eenduidige resultaten werden waargenomen bij patiënten van 12 tot en met 17 jaar. Bij patiënten jonger dan 18 jaar was de gemiddelde daling van de z-score voor BMI ten opzichte van baseline 0,75

en bedroeg de gemiddelde procentuele daling ten opzichte van baseline van het 95^{ste} percentiel voor BMI op basis van leeftijd en geslacht 17,3%.

Patiënten van 12 jaar en ouder die in staat waren hun honger zelf te rapporteren, noteerden hun dagelijkse maximale honger in een dagboek, dat vervolgens werd beoordeeld op basis van item 2 van de 'Daily Hunger Questionnaire' (dagelijkse hongervragenlijst). De honger werd beoordeeld op een 11-puntsschaal van 0 ('helemaal geen honger') tot 10 ('meest mogelijke honger'). Voor onderzoek 4 werden na 1 jaar statistisch significante en klinisch betekenisvolle gemiddelde procentuele dalingen van 30,5% voor meeste/ergste honger gemeld ten opzichte van baseline (tabel 20).

Tabel 19: Lichaamsgewicht (kg) – percentage van alle patiënten, patiënten met BBS $\geq$ 12 jaar en patiënten met BBS $\geq$ 18 jaar die ten minste 10% gewichtsverlies hadden bereikt ten opzichte van baseline na 1 jaar (onderzoek 4 [volledige analyseset])

Parameter	Statistiek ¹	Patiënten $\geq$ 12 jaar	Patiënten $\geq$ 18 jaar
Patiënten die ten minste 10% gewichtsverlies hadden bereikt na jaar 1	N	28	15
	%	35,7	46,7
	95%-BI ¹	(18,6; 55,9)	(21,3; 73,4)
	p-waarde	0,0002	0,0003

¹ Geschat %, 95%-betrouwbaarheidsinterval en p-waarde zijn gebaseerd op de regel van Rubin. De p-waarde is eenzijdig en wordt vergeleken met $\alpha=0,025$.

Tabel 20: Dagelijkse hongerscores – verandering vanaf baseline na 1 jaar bij alle patiënten en patiënten met BBS $\geq$ 12 jaar (onderzoek 4 [volledige analyseset])

Tijdstip	Statistiek	Patiënten $\geq$ 12 jaar
Baseline	N	14
	Gemiddelde (SD)	6,99 (1,893)
	Mediaan	7,29
	Min, max	4,0, 10,0
Week 52	N	14
	Gemiddelde (SD)	4,87 (2,499)
	Mediaan	4,43
	Min, max	2,0, 10,0
Verandering in week 52	N	14
	Gemiddelde (SD)	-2,12 (2,051)
	Mediaan	-1,69
	Min, max	-6,7, 0,0
	95%-BI ¹	-3,31; -0,94
	p-waarde ¹	0,0010
% verandering in week 52	N	14
	Gemiddelde (SD)	-30,45 (26,485)
	Mediaan	-25,00
	Min, max	-77,0, 0,0
	95%-BI ¹	-45,74; -15,16
	p-waarde ¹	0,0004

Afkortingen: BI=betrouwbaarheidsinterval; Max=maximum; Min=minimum; SD=standaarddeviatie.

¹ 95%-BI en p-waarde zijn gebaseerd op de regel van Rubin; p-waarde is eenzijdig.

Opmerking: in beide onderzoeken is de baseline de laatste beoordeling voorafgaand aan het starten van de behandeling met setmelanotide.

Opmerking: de 'Daily Hunger Questionnaire' wordt niet gebruikt bij patiënten < 12 jaar of bij patiënten met een cognitieve stoornis zoals beoordeeld door de onderzoeker.

Het effect van setmelanotide op het gewichtsverlies werd ondersteund door algemene numerieke verbeteringen in de cardiometabole parameters zoals bloeddruk, lipiden, glykemische parameters en tailleomtrek.

Pediatrische patiënten

Onderzoek 5 (RM-493-033)

De veiligheid en werkzaamheid van setmelanotide voor de behandeling van patiënten van 2 tot en met 5 jaar oud met POMC- of LEPR-deficiëntie-obesitas of BBS werden beoordeeld in een 1 jaar durend, open-label, niet-gecontroleerd onderzoek (onderzoek 5 [RM-493-033]). In het onderzoek werden patiënten opgenomen van 2 tot en met 5 jaar met een BMI $\geq 97^{\text{ste}}$ percentiel op basis van leeftijd en geslacht met behulp van beoordelingen van de groeicurve en een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg bij baseline.

Patiënten die geschikt werden bevonden, werden opgenomen in het onderzoek en kregen setmelanotide. Er werden 12 patiënten opgenomen in het onderzoek en in de werkzaamheidsanalyses. Gezien de onderzoeksopzet en de kleine steekproefgrootte, moeten de bevindingen met betrekking tot de werkzaamheid zorgvuldig overwogen worden.

In onderzoek 5 voldeed 85,7% van de patiënten met POMC- of LEPR-deficiëntie en 80,0% van de patiënten met BBS aan het primaire eindpunt, waarbij een daling van de z-score voor BMI van $\geq 0,2$ werd bereikt na 1 jaar behandeling met setmelanotide (tabel 21). De gemiddelde procentuele verandering in BMI ten opzichte van baseline bedroeg in week 52 -25,597% voor patiënten met POMC- of LEPR-deficiëntie en -9,719% voor patiënten met BBS (tabel 22).

Tabel 21 Z-score voor BMI – percentage van alle patiënten, patiënten met POMC- of LEPR-deficiëntie, patiënten met BBS van 2 tot en met 5 jaar die een daling in de z-score voor BMI van ten minste 0,2 hadden bereikt ten opzichte van baseline na 1 jaar (onderzoek 5 [veiligheidspopulatie])

Parameter	Statistiek ¹	Patiënten met POMC- of LEPR-deficiëntie (n=7)	Patiënten met BBS (n=5)	Totaal (N=12)
Patiënten die een daling in de z-score voor BMI van ten minste 0,2 hadden bereikt na jaar 1	N % 95%-BI ¹	6 85,7 (54,1; 100)	4 80,0 (28,4; 99,5)	10 83,3 (58,7; 99,8)

¹ Tweezijdig 95%-BI werd berekend met de methode van Clopper-Pearson.

Tabel 22 Procentuele verandering in BMI vanaf baseline na 1 jaar (onderzoek 5 [veiligheidspopulatie])

Parameter	Statistiek	Patiënten met POMC- of LEPR-deficiëntie (n=7)	Patiënten met BBS (n=5)	Totaal (N=12)
Baseline	N	7	5	12
	Gemiddelde (SD)	34,347 (7,0673)	23,716 (3,5184)	29,918 (7,8559)
	Mediaan	32,196	22,986	28,670
	Min, max	25,99, 42,54	19,31, 29,04	19,31, 42,54
Werkelijke verandering vanaf baseline tot 1 jaar	N	6	5	11
	Gemiddelde (SD)	-8,250 (3,2392)	-2,363 (2,1579)	-5,574 (4,0697)
	Mediaan	-9,237	-2,191	-4,940
	Min, max	-11,16, -2,65	-4,94, 0,58	-11,16, 0,58
Procentuele verandering vanaf baseline tot	N	6	5	11

Parameter	Statistiek	Patiënten met POMC- of LEPR-deficiëntie (n=7)	Patiënten met BBS (n=5)	Totaal (N=12)
		%	%	%
1 jaar (%)				
	Gemiddelde (SD)	-25,597 (11,4911)	-9,719 (8,8383)	-18,380 (12,8851)
	95%-BI ¹	(-37,66, -13,54)	(-20,69, 1,26)	(-27,04, -9,72)
	Mediaan	-23,237	-8,978	-21,624
	Min, max	-39,28, -8,24	-21,62, 2,54	-39,28, 2,54

¹ Tweezijdig 95%-BI werd berekend met de Student's t-verdeling.

In onderzoek 5 resulteerde ~52 weken behandeling met setmelanotide in een klinisch betekenisvolle daling van de z-score voor BMI van -5,185 voor patiënten met POMC- of LEPR-deficiëntie en -1,331 voor patiënten met BBS. De gemiddelde procentuele daling ten opzichte van baseline van het 95^{ste} percentiel voor BMI op basis van leeftijd en geslacht bedroeg -47,595% voor patiënten met POMC- of LEPR-deficiëntie en -14,462% voor patiënten met BBS.

In klinische onderzoeken waren 116 van de patiënten die met setmelanotide werden behandeld in de leeftijd van 2 tot en met 17 jaar bij baseline (21 patiënten met POMC-, PCSK1- of LEPR-deficiëntie, 33 patiënten met BBS en 62 patiënten met aHO). Over het geheel vertoonden de werkzaamheid en veiligheid bij deze jongere patiënten trends die vergelijkbaar waren met de trends die werden gezien bij oudere patiënten die werden onderzocht, waarbij schijnbaar betekenisvolle dalingen in BMI werden waargenomen bij patiënten van 2 tot en met 5 jaar met POMC-, PCSK1- of LEPR-deficiëntie of BBS. Bij patiënten die nog niet uitgegroeid waren, werden tijdens de onderzoeksperiode een trend naar passende progressie van de puberteit en toename van lengte waargenomen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met setmelanotide in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van eetlust- en algemene voedingsstoornissen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De gemiddelde steady-state $C_{max,ss}$, AUC_{tau} en dalconcentratie voor een dosis van 3 mg setmelanotide die gedurende 12 weken eenmaal daags subcutaan werd toegediend aan verder gezonde vrijwilligers met obesitas (N=6), bedroegen respectievelijk 37,9 ng/ml, 495 uur*ng/ml en 6,77 ng/ml. Bij een dagelijkse dosering van 1-3 mg setmelanotide werden binnen 2 dagen steady-state plasmaconcentraties van setmelanotide bereikt. De ophoping van setmelanotide in de systemische circulatie tijdens eenmaal daagse toediening gedurende 12 weken bedroeg ongeveer 30%. De AUC en C_{max} van setmelanotide namen evenredig toe na subcutane toediening van meerdere doses binnen het voorgestelde doseringsbereik (1-3 mg).

De farmacokinetische (PK) analysedataset omvatte 513 proefpersonen samengevoegd uit 12 onderzoeken. De populatie bestond uit 330 proefpersonen met MC4R-receptor pathway-gerelateerde ziekten, 102 proefpersonen met aHO en 81 proefpersonen zonder MC4R-receptor pathway-gerelateerde ziekten of aHO. Deze proefpersonen droegen bij aan 8.837 waarnemingen, waarvan 8.501 monsters kwantificeerbare concentraties setmelanotide hadden. De PK-gegevens waren voornamelijk afkomstig van 314 volwassenen (18 jaar en ouder, 5.332 kwantificeerbare observaties) en 122 adolescenten (van 12 tot en met 17 jaar, 2.258 kwantificeerbare observaties). De dataset omvatte ook 64 kinderen van 6 tot en met 11 jaar en 13 kinderen van 2 tot en met 5 jaar (respectievelijk 778 en 133 kwantificeerbare waarnemingen).

Absorptie

Na subcutane injectie van setmelanotide stegen de steady-state plasmaconcentraties van setmelanotide langzaam, tot maximale concentraties bij een mediane $t_{\max}$ van 8,0 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid na subcutane toediening van setmelanotide is niet onderzocht bij mensen. De schatting van de interindividuele variabiliteit (CV%) uit het laatste populatie-PK-model bedroeg 28,6% (CL/F).

Bij volwassenen met een normale nierfunctie lieten simulaties zien dat patiënten met aHO bij dezelfde dosis iets meer werden blootgesteld dan patiënten met andere MC4R-receptor pathway-gerelateerde ziekten. Dit verschil in blootstelling kwam echter vooral door verschillen in gewicht; patiënten met hetzelfde gewicht werden in essentie in dezelfde mate blootgesteld aan setmelanotide, ongeacht de oorzaak van hun ziekte.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume van setmelanotide na subcutane toediening van 3 mg setmelanotide eenmaal daags werd op basis van het populatie-PK-model geschat op 75,2 l. Setmelanotide is voor 79,1% gebonden aan menselijke plasma-eiwitten.

In-vitro-experimenten wijzen erop dat setmelanotide geen substraat is van OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 of OCT2.

*In-vitro*gegevens wijzen erop dat het zeer onwaarschijnlijk is dat setmelanotide een P-gp- of BCRP-substraat is.

Biotransformatie

Setmelanotide bleek niet te worden gemetaboliseerd door levermicrosomen, hepatocyten of niermicrosomen van ratten, apen of mensen.

Eliminatie

De effectieve eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van setmelanotide was ongeveer 11 uur. De totale schijnbare steady-state klaring van setmelanotide na subcutane toediening van eenmaal daags 3 mg werd op basis van het populatie-PK-model geschat op 7,19 l/uur.

Ongeveer 39% van de toegediende dosis setmelanotide werd onveranderd uitgescheiden in de urine gedurende het doseringsinterval van 24 uur na subcutane toediening van eenmaal daags 3 mg.

Lineariteit/non-lineariteit

De AUC en $C_{\max}$ van setmelanotide namen ongeveer lineair met de dosis toe na subcutane toediening van meerdere doses binnen het bereik van 0,5 mg tot 7 mg.

Bijzondere populaties

Pediatrische patiënten

Setmelanotide is beoordeeld bij pediatrische patiënten (van 2 tot en met 17 jaar oud). Simulaties van de populatie-PK-analyses wijzen op iets hogere blootstelling bij jongere patiënten (die ook een lager lichaamsgewicht hebben) en bieden ondersteuning voor het doseringsschema voor patiënten van 2 jaar en ouder.

Ouderen

Beschikbare gegevens uit een kleine steekproef onder oudere patiënten van 65 jaar en ouder duiden niet op duidelijke veranderingen in de blootstelling aan setmelanotide met toenemende leeftijd. Deze

gegevens zijn echter te beperkt om definitieve conclusies te trekken.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetische analyse heeft aangetoond dat de klaring (CL/F) van setmelanotide respectievelijk 12%, 26% en 49% lager is bij patiënten met een lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornis, vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie.

POMC-deficiëntie, waaronder PCSK1-, LEPR-deficiëntie of BBS

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] 60-89 ml/min/1,73 m²) of een matige nierfunctiestoornis (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR van 15-29 ml/min/1,73 m²) worden dosisaanpassingen aanbevolen (zie rubriek 4.2). Setmelanotide mag niet worden toegediend aan patiënten met terminale nierziekte (eGFR van < 15 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.2).

Verworven hypothalamische obesitas

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte (eGFR van 60-89 ml/min/1,73 m²) nierfunctiestoornis. Dosisaanpassingen worden aanbevolen voor patiënten met een matige (eGFR van 30-59 ml/min/1,73 m²) of ernstige (eGFR van 15-29 ml/min/1,73 m²) nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). Setmelanotide mag niet worden toegediend aan patiënten met terminale nierziekte (eGFR van < 15 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Setmelanotide is stabiel in hepatocyten van mensen, ratten en apen; er werd derhalve geen onderzoek uitgevoerd onder patiënten met een leverfunctiestoornis. Setmelanotide mag niet worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Lichaamsgewicht

De CL/F van setmelanotide varieerde afhankelijk van lichaamsgewicht volgens een vaste allometrische relatie.

Geslacht

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van setmelanotide waargenomen op basis van geslacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, carcinogeniteit, vruchtbaarheid, teratogeniciteit of postnatale ontwikkeling.

Een voortplantingsonderzoek bij konijnen liet een toename zien van embryofoetale resorptie en verlies na innesteling bij drachtige konijnen die met setmelanotide werden behandeld. Deze effecten werden toegeschreven aan een extreme daling van de maternale voedselconsumptie gerelateerd aan de primaire farmacodynamische activiteit van setmelanotide. Dergelijke dalingen van de voedselconsumptie en daarmee samenhangend embryofoetaal verlies werden niet waargenomen in een voortplantingsonderzoek bij ratten. Bij geen van beide soorten werden teratogene effecten waargenomen.

Tijdens een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten werden in de fase vóór het spenen 2 uur na subcutane injectie dosisgerelateerde concentraties setmelanotide in de melk waargenomen. Er werden geen kwantificeerbare concentraties setmelanotide in het plasma van

zogende jongen aangetroffen.

Anders dan bij primaten werden bij ratten en minivarkens variabele cardiovasculaire effecten, zoals verhoogde hartslag en bloeddruk, waargenomen. De onderliggende reden voor deze verschillen tussen diersoorten blijft onduidelijk. Bij ratten werden de dosisafhankelijke effecten van setmelanotide op de hartslag en bloeddruk in verband gebracht met een toename van de sympathische tonus, en deze bleken geleidelijk af te nemen bij herhaalde dagelijkse toediening.

Na chronische toediening bij volwassen ratten en apen werd minimale cytoplasmische vacuolatie gerelateerd aan de hulpstof mPEG-DSPE waargenomen in de choroïdplexus. Er werd geen choroïdplexus-vacuolatie waargenomen bij jonge ratten die van postnatale dag 7 tot 55 met setmelanotide/mPEG-DSPE werden behandeld met 9,5 keer de dosis mPEG-DSPE voor mensen van 3 mg setmelanotide op basis van mg/m²/dag.

De beschikbare carcinogeniciteitsgegevens bij Tg.rasH2-muizen wijzen erop dat setmelanotide/mPEG-DSPE geen carcinogeen risico vormt voor patiënten, met een veiligheidsmarge van 17 voor setmelanotide op basis van de AUC en een dosismarge van 16 voor mPEG-DSPE op basis van mg/m²/dag, bij een klinische dosis van 3 mg/dag. Aangezien er op basis van de beschikbare niet-klinische en klinische gegevens over setmelanotide geen reden tot zorg was over een procarcinogeen risico, is er geen 2 jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij ratten uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

N-(carbonyl-methoxypolyethyleenglycol 2000)-1,2-distearoyl- glycero-3-fosfo-ethanolamine natriumzout (mPEG-2000-DSPE)

Natriumcarboxymethylcellulose

Mannitol

Fenol

Benzylalcohol

Dinatriumedetaat

Water voor injectie

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na eerste opening

28 dagen of tot de uiterste houdbaarheidsdatum (als die eerder is).

Bewaren beneden 30 °C

De chemische en fysische stabiliteit na opening is aangetoond gedurende 28 dagen bij 2 °C tot 30 °C.

Uit microbiologisch oogpunt mag het product na opening maximaal 28 dagen worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C. Andere bewaartijden na opening en de bewaarcondities vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Ongeopende injectieflacons mogen gedurende maximaal 30 dagen op kamertemperatuur (beneden 30 °C) worden bewaard.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2R-multidosisflacon van helder type I-glas met een broombutylrubberstop en aluminium dop.

Verpakkingen van:

- 1 multidosisflacon.
- 10 multidosisflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

IMCIVREE moet ongeveer 15 minuten vóór toediening uit de koelkast worden verwijderd. Patiënten kunnen het product vóór toediening ook opwarmen door de flacon gedurende 60 seconden voorzichtig tussen de handpalmen heen en weer te rollen.

IMCIVREE moet vóór iedere injectie worden gecontroleerd en de oplossing mag niet worden gebruikt als deze deeltjes bevat of troebel is.

Als IMCIVREE is blootgesteld aan temperaturen boven de 30 °C, mag het middel niet worden gebruikt en moet het worden weggegooid.

Gebruik voor iedere injectie een nieuwe spuit om besmetting te voorkomen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Radarweg 29
1043NX Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1564/0001
EU/1/21/1564/0002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2021
Datum van laatste verlenging: 23 april 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

30 april 2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Radarweg 29
1043NX Amsterdam
Netherlands

B. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (*zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2*).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMCIVREE 10 mg/ml oplossing voor injectie
setmelanotide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 10 mg setmelanotide in 1 ml oplossing voor injectie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mPEG-2000-DSPE, natriumcarboxymethylcellulose, mannitol, fenol, benzylalcohol, dinatriumedetaat, water voor injectie, zoutzuur, natriumhydroxide.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 multidosisflacon (1 ml).

10 multidosisflacons (1 ml).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de flacon in de omdoos ter bescherming tegen licht.

Ongeopende flacon
Bewaren in de koelkast.

Na opening
Bewaren beneden 30 °C.
Na 28 dagen weggooien.
Datum van opening:

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Radarweg 29
1043NX Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1564/0001
EU/1/21/1564/0002

13. PARTIJNUMMER

PARTIJ

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

IMCIVREE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

IMCIVREE 10 mg/ml injectie
setmelanotide
Voor subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

PARTIJ

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Multidosisflacon (1 ml)

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

IMCIVREE 10 mg/ml oplossing voor injectie setmelanotide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is IMCIVREE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is IMCIVREE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

IMCIVREE bevat de werkzame stof setmelanotide. Het wordt gebruikt voor de behandeling van obesitas (ernstig overgewicht) en voor de beheersing van honger bij volwassenen en kinderen van 4 jaar en ouder met verworven hypothalamische obesitas (aHO) als gevolg van beschadiging of stoornis van een deel van de hersenen genaamd de hypothalamus.

IMCIVREE wordt ook gebruikt bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder voor de behandeling van obesitas veroorzaakt door bepaalde genetische ziekten die van invloed zijn op de manier waarop uw hersenen het hongergevoel reguleren.

De genetische ziekten waarvoor dit geneesmiddel wordt gebruikt zijn:

- POMC-deficiëntie (POMC=pro-opiomelanocortine)
- PCSK1-deficiëntie (PCSK1=proteïneconvertase-subtilisine/kexine type 1)
- LEPR-deficiëntie (LEPR=leptinereceptor)
- Bardet-Biedl-syndroom (BBS)

Bij mensen met deze ziekten is sprake van een tekort aan bepaalde natuurlijke stoffen die betrokken zijn bij de regulering van de eetlust, of werken deze stoffen niet goed. Dit verhoogt het hongerniveau en leidt tot obesitas (sterk overgewicht). Het geneesmiddel helpt de eetlust onder controle te houden en vermindert symptomen van de ziekte.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vóór aanvang en tijdens de behandeling met dit geneesmiddel moet uw arts uw huid onderzoeken op vlekken of donkere gebieden. Tijdens het gebruik van dit geneesmiddel kunt u nog meer vlekken of donkere plekken op uw huid krijgen. Door een controle voorafgaand aan de behandeling bent u beter in staat eventuele nieuwe vlekken die ontstaan nadat u dit geneesmiddel bent gaan gebruiken, te herkennen.

Bij mannelijke patiënten komt het zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 personen) voor dat ze spontane erecties van de penis krijgen wanneer ze dit geneesmiddel gebruiken. Raadpleeg onmiddellijk een arts wanneer een erectie langer dan 4 uur aanhoudt. Als langdurige erecties (priapisme) niet worden behandeld, kunnen ze uw vermogen om in de toekomst erecties te krijgen verminderen.

Kinderen

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen onder de 4 jaar als zij aHO hebben.

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen onder de 2 jaar als zij POMC-, PCSK1- of LEPR-deficiëntie of BBS hebben.

Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik bij kinderen onder deze leeftijden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast IMCIVREE nog andere geneesmiddelen of, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het wordt niet aanbevolen om dit geneesmiddel te gebruiken tijdens de zwangerschap of als u zwanger wilt worden, aangezien het middel niet is onderzocht bij zwangere vrouwen. Gewichtsverlies tijdens de zwangerschap kan schadelijk zijn voor de baby.

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal met u bespreken wat de voordelen en risico's van dit geneesmiddel gedurende deze periode zijn.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen of een gering effect op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen als gevolg van slaperigheid.

IMCIVREE bevat benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat 10 mg benzylalcohol per ml, wat overeenkomt met 1 mg voor iedere mg van uw dosis.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar). Er is een verhoogde kans dat benzylalcohol zich ophoopt in hun lichaam (metabole acidose genoemd), wat leidt tot het 'gaspings'-syndroom. Kinderen van 2 jaar moeten door hun arts worden gecontroleerd op tekenen van deze ophoping (waaronder snelle hartslag, snelle ademhaling of verwardheid).

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft of als u een lever- of nierziekte heeft. De reden hiervoor is dat benzylalcohol zich kan ophopen in uw lichaam en bijwerkingen kan veroorzaken (aangeduid als metabole acidose).

IMCIVREE bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dit geneesmiddel wordt eenmaal daags, aan het begin van de dag, toegediend via injectie onder de huid. Het geneesmiddel is bedoeld voor langdurig gebruik.

Uw arts zal u adviseren over de correcte te injecteren dosis.

De aanbevolen dagelijkse dosis op basis van uw leeftijd, gewicht en de behandelweek wordt in de onderstaande tabellen gegeven. Er zijn verschillende doseringstabellen, afhankelijk van de ziekte waarvoor u dit geneesmiddel gebruikt. Let erop dat u de correcte tabel raadpleegt voor uw aanbevolen dosis.

Uw arts zal u tijdens het gebruik van dit geneesmiddel regelmatig controleren om te bepalen of uw dosis moet worden gewijzigd. Na uw begindosis zal uw arts u adviseren of u uw dosis naar het volgende niveau moet verhogen op basis van hoe goed de behandeling werkt en eventuele bijwerkingen waar u last van heeft. In sommige omstandigheden kan uw arts adviseren om uw dosis te verlagen. Raadpleeg uw arts als u niet zeker bent van uw huidige dosering.

Gedetailleerde instructies over hoe u uw dosis IMCIVREE moet injecteren worden gegeven na de doseringstabellen.

Verworven hypothalame obesitas (aHO)

De aanbevolen doses zijn als volgt:

Volwassenen en kinderen van 6 jaar of ouder		
Behandelweek	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1	0,5 mg	0,05 ml
Week 2	1 mg	0,1 ml
Week 3	2 mg	0,2 ml
Week 4 en verder	3 mg	0,3 ml
Kinderen van 4 en 5 jaar		
Behandelweek	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
<i>Patiënt weegt minder dan 20 kg</i>		
Week 1	0,5 mg	0,05 ml
Week 2	1 mg	0,1 ml
Week 3 en verder	1,5 mg	0,15 ml
<i>Patiënt weegt tussen 20 en 25 kg</i>		
Week 1	0,5 mg	0,05 ml
Week 2	1 mg	0,1 ml
Week 3	1,5 mg	0,15 ml
Week 4 en verder	2 mg	0,2 ml
<i>Patiënt weegt tussen 25 en 30 kg</i>		
Week 1	0,5 mg	0,05 ml
Week 2	1 mg	0,1 ml
Week 3	1,5 mg	0,15 ml
Week 4	2 mg	0,2 ml
Week 5 en verder	2,5 mg	0,25 ml

Patiënt weegt 30 kg of meer		
Week 1	0,5 mg	0,05 ml
Week 2	1 mg	0,1 ml
Week 3	2 mg	0,2 ml
Week 4 en verder	3 mg	0,3 ml

Pro-opiomelanocortine (POMC)-, proproteïneconvertase-subtilisine/kexine type 1(PCSK1)- en leptine-receptor (LEPR)-deficiëntie.

De aanbevolen doses zijn als volgt:

Volwassenen en kinderen van 12 jaar of ouder		
Behandelweek	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1-2	1 mg	0,1 ml
Week 3 en verder	2 mg	0,2 ml
Andere mogelijke doses op advies van uw arts	2,5 mg	0,25 ml
	3 mg	0,3 ml
Kinderen van 6 tot en met 11 jaar		
Behandelweek	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Week 3-4	1 mg	0,1 ml
Week 5 en verder	2 mg	0,2 ml
Andere mogelijke dosis op advies van uw arts	2,5 mg	0,25 ml
Kinderen van 2 tot en met 5 jaar		
Behandelweek	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Patiënt weegt minder dan 20 kg		
Week 1 en verder	0,5 mg	0,05 ml
Patiënt weegt tussen 20 en 30 kg		
Week 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Week 3 en verder	1 mg	0,1 ml
Patiënt weegt tussen 30 en 40 kg		
Week 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Week 3-4	1 mg	0,1 ml
Week 5 en verder	1,5 mg	0,15 ml
Patiënt weegt 40 kg of meer		
Week 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Week 3-4	1 mg	0,1 ml
Week 5-6	1,5 mg	0,15 ml
Weeks 7-8	2 mg	0,2 ml
Week 9 en verder	2,5 mg	0,25 ml

Bardet-Biedl-syndroom (BBS)

De aanbevolen doses zijn als volgt:

Volwassenen en kinderen van 16 jaar of ouder		
Behandelweek	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume

Week 1-2	2 mg	0,2 ml
Week 3 en verder	3 mg	0,3 ml
Kinderen van 6 tot en met 15 jaar		
Behandelweek	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1	1 mg	0,1 ml
Week 2	2 mg	0,2 ml
Week 3 en verder	3 mg	0,3 ml
Kinderen van 2 tot en met 5 jaar		
Behandelweek	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
<i>Patiënt weegt minder dan 20 kg</i>		
Week 1 en verder	0,5 mg	0,05 ml
<i>Patiënt weegt tussen 20 en 30 kg</i>		
Week 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Week 3 en verder	1 mg	0,1 ml
<i>Patiënt weegt tussen 30 en 40 kg</i>		
Week 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Week 3-4	1 mg	0,1 ml
Week 5 en verder	1,5 mg	0,15 ml
<i>Patiënt weegt tussen 40 kg en meer</i>		
Week 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Week 3-4	1 mg	0,1 ml
Week 5-6	1,5 mg	0,15 ml
Week 7-8	2 mg	0,2 ml
Week 9 en verder	2,5 mg	0,25 ml

Patiënten met een nierziekte

Voor patiënten met POMC-, PCSK1- of LEPR-deficiëntie of BBS en een lichte of matige nierziekte zijn er geen wijzigingen in de aanbevolen dosis nodig.

Voor patiënten met aHO en een lichte nierziekte zijn er geen wijzigingen in de aanbevolen dosis nodig. Patiënten met aHO en een matige nierziekte dienen de doseringen te volgen die worden aanbevolen voor patiënten met een ernstige nierziekte.

Voor patiënten met een ernstige nierziekte zijn de aanbevolen doseringen als volgt:

Volwassenen en kinderen van 12 jaar of ouder (POMC-, PCSK1- of LEPR-deficiëntie of aHO) of 16 jaar of ouder (BBS)		
Behandelweek	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1-2	0,5 mg	0,05 ml
Week 3 en verder	1 mg	0,1 ml
Andere mogelijke doses op advies van uw arts	2 mg	0,2 ml
	2,5 mg	0,25 ml
	3 mg	0,3 ml
Kinderen van 6 tot en met 11 jaar (POMC-, PCSK1- of LEPR-deficiëntie of aHO) of 6 tot en met 15 jaar (BBS)		
Behandelweek	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1-2	0,25 mg	0,025 ml
Week 3-4	0,5 mg	0,05 ml

Week 5 en verder	1 mg	0,1 ml
Andere mogelijke doses op advies van uw arts	2 mg	0,2 ml
Kinderen jonger dan 6 jaar		
Behandelweek	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
<i>Patiënt weegt minder dan 20 kg</i>		
Week 1 en verder	0,25 mg	0,025 ml
<i>Patiënt weegt tussen 20 en 30 kg</i>		
Week 1-2	0,25 mg	0,025 ml
Week 3 en verder	0,5 mg	0,05 ml
<i>Patiënt weegt tussen 30 en 40 kg</i>		
Week 1-2	0,25 mg	0,025 ml
Week 3-4	0,5 mg	0,05 ml
Week 5 en verder	1 mg	0,1 ml
<i>Patiënt weegt 40 kg of meer</i>		
Week 1-2	0,25 mg	0,025 ml
Week 3-4	0,5 mg	0,05 ml
Week 5-6	1 mg	0,1 ml
Week 7 en verder	1,5 mg	0,15 ml

Hoe injecteert u IMCIVREE?

Dit geneesmiddel wordt geïnjecteerd onder de huid in het gebied rond de navel. Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal u laten zien hoe u dit doet. Als u eenmaal vertrouwd bent met het injecteren van uzelf of uw kind, kunt u dit thuis doen.

Dit geneesmiddel moet worden geïnjecteerd aan het begin van uw dag. Dit geneesmiddel kan worden toegediend zonder rekening te houden met het tijdstip van uw maaltijden.

Lees de volgende instructies zorgvuldig voordat u dit geneesmiddel injecteert.

Stap 1. De injectie voorbereiden

- Verzamel de materialen die u nodig heeft en plaats deze op een schoon en vlak oppervlak.

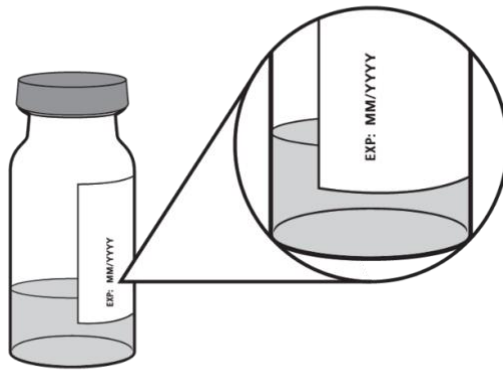
U heeft de volgende materialen nodig. Deze worden apart geleverd:



- Was uw handen met warm water en zeep.
- Vouw de 2 alcoholdoekjes en het gaasje open.

Stap 2 De flacon onderzoeken

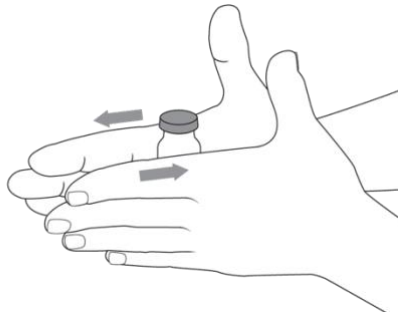
- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de flacon na 'EXP': MM/JJJJ.



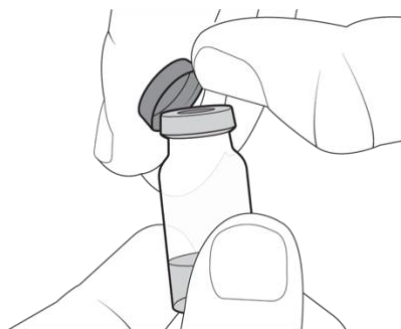
- De vloeistof moet helder en enigszins geel zijn.
- Gebruik dit geneesmiddel niet indien:
 - de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is
 - de vloeistof troebel is
 - er deeltjes in de flacon zichtbaar zijn
 - de plastic dop op een nieuwe flacon beschadigd is of ontbreekt
 - de flacon is bewaard bij temperaturen hoger dan 30 °C.

Stap 3. De flacon gereedmaken

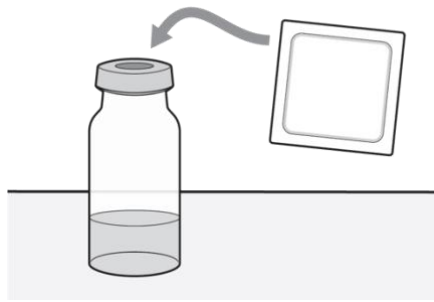
- Laat de flacon vóór gebruik op kamertemperatuur komen. Haal de flacon 15 minuten vóór injectie uit de koelkast of rol de flacon gedurende 60 seconden voorzichtig tussen de handpalmen heen en weer.
- Gebruik geen warm water, magnetron of ander apparaat om de flacon te verwarmen.
- De injectieflacon niet schudden.



- Als u een nieuwe flacon gebruikt, verwijder dan de plastic dop en gooi deze in de vuilnisbak.



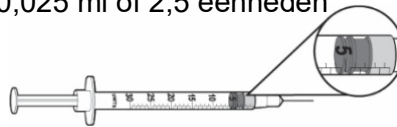
- Reinig de bovenkant van de grijze dop van de flacon met een alcoholdoekje. Gooi het gebruikte alcoholdoekje in de vuilnisbak.
- Verwijder de stop niet van de flacon.



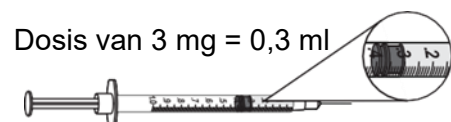
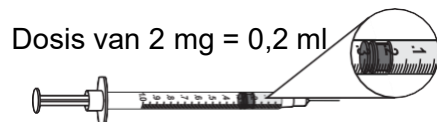
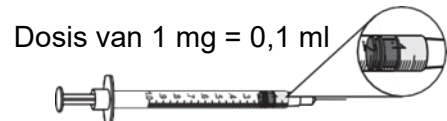
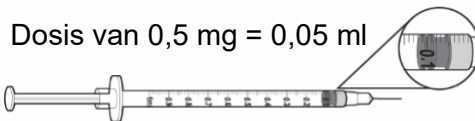
Stap 4. De spuit gereedmaken

- Gebruik voor doses van 0,25 mg (0,025 ml of 2,5 eenheden) een spuit van 0,3 ml met een schaalverdeling per 0,5 (halve) eenheid en een naald met een dikte van 29 tot 31 gauge met een naaldlengte van 6 tot 13 mm die geschikt is voor onderhuidse injectie.

Dosis van 0,25 mg = 0,025 ml of 2,5 eenheden



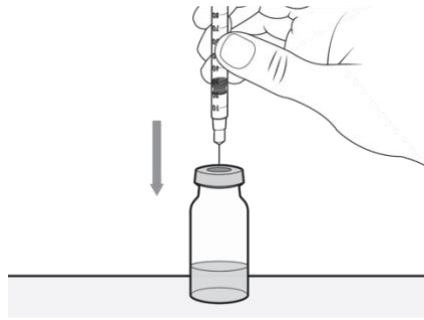
- Gebruik voor doses van 0,5 mg tot 3 mg (0,05 ml tot 0,3 ml) een spuit van 1 ml met een schaalverdeling per 0,01 ml en een naald met een dikte van 28 tot 29 gauge met een naaldlengte van 6 tot 13 mm die geschikt is voor onderhuidse injectie.



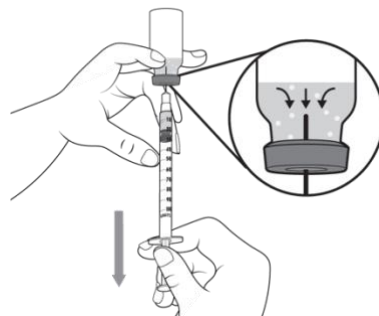
- Laat de beschermkap op de naald zitten en trek de zuiger omhoog om de spuit te vullen met een hoeveelheid lucht die overeenkomt met de hoeveelheid te gebruiken geneesmiddel.



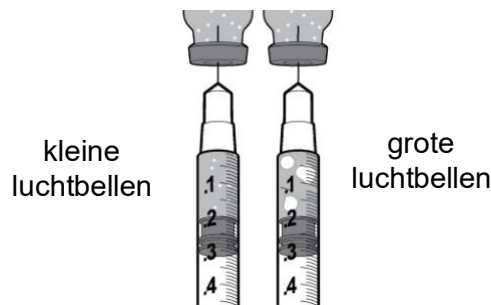
- Verwijder de beschermkap van de naald. Trek de dop in een rechte beweging, weg van uw lichaam, van de naald.
- Plaats de flacon rechtop op een vlak oppervlak. Pak de spuit en houd deze recht boven de flacon. Steek de naald in het midden van de grijze dop van de flacon recht naar binnen.



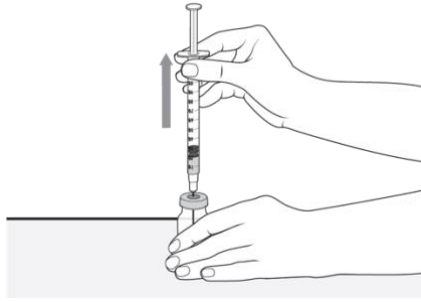
- Duw de zuiger naar beneden om de lucht uit de spuit in de flacon te injecteren.
- Draai de flacon voorzichtig ondersteboven zonder de naald te verwijderen.
- Zorg ervoor dat de punt van de naald zich volledig in het vloeibare geneesmiddel bevindt en niet in de lucht boven de vloeistof.



- Trek de zuiger langzaam terug om de spuit te vullen met de hoeveelheid geneesmiddel die voor uw dosis nodig is. Let er bij het afmeten van uw dosis op dat u de eenheden vanaf het uiteinde van de spuit afleest ter hoogte van de zwarte rubberen stop.
- Laat de naald in de flacon zitten en controleer of er zich geen grote luchtbelletjes in de spuit bevinden.



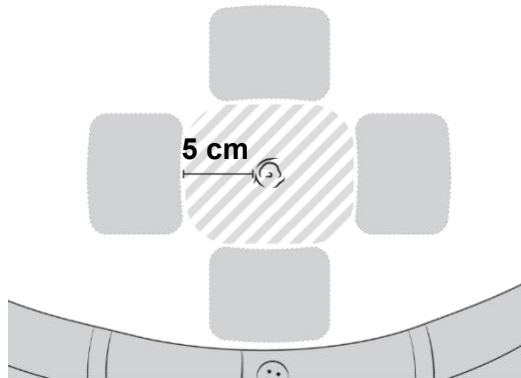
- Als u luchtballen ziet, moeten deze uit de spuit worden verwijderd. Ga als volgt te werk om ze te verwijderen:
 - Tik voorzichtig met uw vinger tegen de zijkant van de spuit om de luchtballen naar de bovenkant van de spuit te verplaatsen.
 - Leeg de spuit in de flacon.
 - Volg bovenstaande stappen om uw spuit opnieuw te vullen. Trek de zuiger ditmaal langzamer terug en zorg ervoor dat de punt van de naald zich altijd volledig in de vloeistof in de flacon bevindt om de kans op luchtballen te verminderen.
- Als er geen grote luchtballen meer in de spuit aanwezig zijn, plaatst u de flacon rechtop op een hard oppervlak.
- Houd de flacon vast met uw ene hand en houd de cilinder van de spuit vast tussen de vingertoppen van uw andere hand. Trek de naald recht omhoog en uit de flacon.



- Leg de spuit op het harde oppervlak en zorg ervoor dat de naald het oppervlak niet raakt. Plaats de dop niet terug op de naald.

Stap 5. De injectieplaats voorbereiden

- Kies het gebied rond uw navel waar u gaat injecteren.
 - Kies iedere dag een andere injectieplaats.
 - Zorg ervoor dat de injectieplaats ten minste 5 cm van de navel verwijderd is.
 - Injecteer niet in een gebied dat rood, gezwollen of geïrriteerd is.



- Gebruik het tweede alcoholdoekje om de gekozen injectieplaats met een draaiende beweging te reinigen.
- Laat de huid ongeveer 10 seconden drogen.
- Het gereinigde gebied niet aanraken, droog waaieren of blazen.

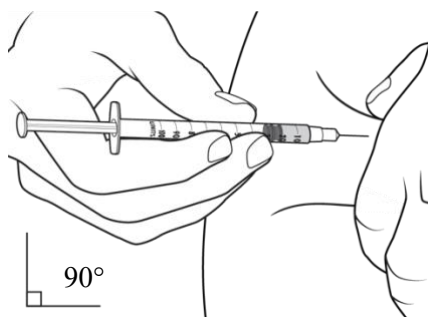
Stap 6. IMCIVREE injecteren

- Houd de spuit vast tussen de duim en wijsvinger van de hand waarmee u schrijft.
- Knijp ongeveer 5 cm huid voorzichtig tussen de duim en wijsvinger van uw andere hand. Blijf de huidplooi vasthouden totdat de injectie voltooid is.

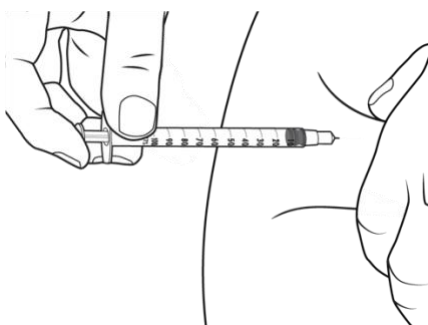


- Houd het midden van de spuit vast onder een hoek van 90° ten opzichte van uw huidoppervlak en druk de naald op de injectieplaats recht in de huid. De naald moet helemaal in de huid geprikt worden.

- Druk niet op de zuiger en houd deze niet vast tijdens het inbrengen van de naald.



- Terwijl u de cilinder van de spuit vasthoudt tussen uw duim en middelvinger, drukt u de zuiger met uw wijsvinger langzaam in om het geneesmiddel te injecteren.



- Nadat u dit geneesmiddel heeft geïnjecteerd, telt u tot 5 om er zeker van te zijn dat er geen geneesmiddel in de spuit is achtergebleven.
- Laat de huidplooi los en trek de naald eruit.
- Gebruik een gaasje om voorzichtig druk uit te oefenen op de injectieplaats en gooi het gaasje daarna in de vuilnisbak.
- Gooi uw spuit in de naaldcontainer. Gooi de spuit niet in de vuilnisbak.
- Als er nog geneesmiddel over is in de flacon, plaatst u de flacon terug in de doos. Bewaar de doos tot het moment van de volgende dosis in de koelkast of op een veilige plaats bij een temperatuur van minder dan 30 °C.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Raadpleeg uw arts indien u of uw kind meer van dit geneesmiddel heeft gebruikt dan de bedoeling is.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bent vergeten het geneesmiddel te injecteren, slaat u de dosis over en injecteert u de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Dit geneesmiddel is bedoeld voor langdurig gebruik. Als u stopt met het gebruik van dit geneesmiddel, kan uw honger terugkeren en kan uw gewichtsverlies stoppen. Volg het doseringsschema dat is voorgeschreven door uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak (kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen voorkomen)

- Moedervlek op de huid
- Hoofdpijn
- Misselijkheid (nausea)
- Overgeven (braken)
- Donkere gebieden of plekken op uw huid
- Spontane peniserecties
- Vaker erecties van de penis
- Pijn, blauwe plekken of ontsteking (roodheid en/of zwelling) op de injectieplaats
- Vermoeid gevoel

Vaak (kunnen bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen)

- Een teveel aan eosinofielen, een type witte bloedcel
- Depressief gevoel
- Slaapproblemen
- Seksuele opwindingsstoornis
- Toegenomen seksueel verlangen
- Duizeligheid
- Diarree
- Buikpijn
- Droge mond
- Slechte spijsvertering (indigestie)
- Gevoel van obstipatie (verstopping)
- Brandend maagzuur
- Flatulentie (winderigheid)
- Bloedonderzoek waaruit verhoogde waarden van leverenzymen blijkt
- Droge, rode of jeukende huid
- Huiduitslag
- Letsels op uw huid (beschadigde huid)
- Haaruitval
- Gewrichtspijn
- Rugpijn
- Spierpijn
- Bij vrouwen: ongemak van geslachtsorganen
- Zich zwak voelen
- Pijn

Soms (kunnen bij maximaal 1 op 100 personen voorkomen)

- Onregelmatige moedervlek op uw huid
- Eetluststoornissen
- Dorst hebben
- Slaapstoornis
- Nachtmerries
- Verminderd seksueel verlangen
- Sufheid
- Migrainehoofdpijn
- Verlies of verandering van reukzin
- Smaakstoornissen
- Verkleuring van het oogwit
- Vertigo (draaiduizeligheid)
- Opvliegers
- Geeuwen
- Loopneus
- Hoesten
- Opgezette buik
- Last van de maag
- Speekseltoename

- Roodheid van de huid
- Lijnen of striemen op uw huid
- Toegenomen transpiratie
- Abnormale verdeling van vetweefsel
- Jeukende uitslag
- Schilferende huid
- Haarkleurveranderingen
- Verkleuring van de nagels
- Plekken op de huid die donkerder en dikker zijn dan normaal
- Pijn in de spieren of botten
- Spierkrampen
- Pijn in armen of benen
- Bloedonderzoek waaruit verhoogde waarden van spierenzymen blijkt
- Bij vrouwen: onvermogen om seksueel opgewonden te raken of te blijven
- Pijn, ongemak of gevoeligheid van geslachtsorganen
- Bij vrouwen: aandoening van geslachtsorganen
- Menstratiepijn
- Gevoeligheid voor warmte of koude (een warm of koud gevoel)
- Koude rillingen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl.

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de flacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Dit geneesmiddel moet tot de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos en de flacon in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C. Dit geneesmiddel mag gedurende maximaal 30 dagen of tot de uiterste houdbaarheidsdatum (als dat eerder is) ook worden bewaard op kamertemperatuur (niet boven 30 °C). Bewaar alle injectieflacons (ook de flacons die u heeft geopend) in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht. 28 dagen na het eerste gebruik van een flacon moet u deze weggooien.

Niet in de vriezer bewaren.

Als dit geneesmiddel is blootgesteld aan temperaturen boven de 30 °C, mag het middel niet worden gebruikt en moet het worden weggegooid overeenkomstig lokale richtlijnen. Gebruik dit geneesmiddel niet als er deeltjes in de flacon zichtbaar zijn of de vloeistof troebel is.

Gebruik voor iedere injectie een nieuwe spuit.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de

juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is setmelanotide. Elke multidosisflacon bevat 10 mg setmelanotide in 1 ml oplossing.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Benzylalcohol (zie rubriek 2 'IMCIVREE bevat benzylalcohol')
- N-(carbonyl-methoxypolyethyleenglycol 2000)-1,2-distearoyl- glycero-3-fosfo-ethanolamine natriumzout (mPEG-2000-DSPE)
- Natriumcarboxymethylcellulose (zie rubriek 2 'IMCIVREE bevat natrium')
- Mannitol
- Fenol
- Dinatriumedetaat (zie rubriek 2 'IMCIVREE bevat natrium')
- Water voor injectie
- Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
- Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Hoe ziet IMCIVREE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

IMCIVREE is een heldere, kleurloze tot enigszins gekleurde oplossing.

Dit geneesmiddel wordt geleverd in heldere glazen flacons met een stop en een dop, met 1 ml oplossing voor injectie.

IMCIVREE is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 of 10 multidosisflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Radarweg 29
1043NX Amsterdam
Nederland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in april 2026

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.